ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (4Е)-3-АЛКИЛ(БЕНЗИЛ)АМИНО-4-(ГИДРОКСИИМИНО)НАФТАЛИН-1(4Н)-ОНОВ С 2,2-ДИГИДРОКСИ-1,3-ИНДАНДИОНОМ

Л.М. Горностаев, Д.С. Руденко, С.Д. Кирик, В.И. Краснов

Леонид Михайлович Горностаев (ORCID 0000-0001-5238-3793)*

Кафедра биологии, химии и экологии, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, ул. А. Лебедевой, 89, Красноярск, Российская Федерация, 660049 E-mail: gornostaev@kspu.ru*

Дарья Сергеевна Руденко (ORCID 0000-0001-9375-1054)

Кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022 E-mail: darya.taldykina@yandex.ru

Сергей Дмитриевич Кирик (ORCID 0000-0001-5894-6147)

Кафедра физической и неорганической химии СФУ, Институт химии и химической технологии СО РАН, ул. Академгородок, 50/24, Красноярск, Российская Федерация, 660036 E-mail: kiriksd@yandex.ru

Вячеслав Иванович Краснов (ORCID 0000-0002-5387-8365)

Центр спектральных исследований, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск, Российская Федерация, 630090 E-mail: krasnov@nioch.nsc.ru

Многие природные и синтетические производные хинонов, в том числе производные нафтохинонов, обладают рядом ценных свойств. Они известны как красители, антибиотики, витамины и антиоксиданты. Некоторые производные нафтохинонов действуют как цитостатические и противоопухолевые реагенты. Однако восстановление хиноидного фрагмента до семихинонового радикала и, как следствие, образование токсичных анион-радикалов, делает такие вещества кардиотоксичными. Замена одной или обеих карбонильных групп на имино фрагмент может быть одним из путей решения этой проблемы, т.к. иминохиноны демонстрируют менее легкий окислительно-восстановительный цикл. В статье приведены результаты МТТ-теста (первичный скрининг на противоопухолевую активность) некоторых 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов, синтезированных нами ранее. Показано, что (4Е)-4-(гидроксиимино)-3-(п-этоксифениламино)нафто-1(4Н)-он наиболее активен в отношении линии опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки, а (4Е)-4-(гидроксиимино)-3-(п-толиламино)нафто-1(4Н)-он – в отношении хронического миелоидного лейкоза. В данной работе нами проведено оксимирование 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов гидроксиламином в этаноле и получен ряд (4Е)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4Н)-онов. Исследованы реакции синтезированных продуктов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) в различных условиях: в уксусной кислоте при умеренном нагревании и в диметилсульфоксиде в присутствии метансульфокислоты при различных температурных режимах. Показано, что взаимодействие (4Е)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4Н)онов с нингидрином в уксусной кислоте приводит к (6Е)-5-алкил(бензил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-11,12(6H,11bH)-дионам. В более жестких условиях (диметилсульфоксид, метансульфокислота, нагревание) образуется смесь продуктов, главные из которых – 1-алкил-3'Н-спиро[бензо][f]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1Н)-тетраоны и 13-алкил(бензил)бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13Н)трионы. Выход продуктов зависит от выбранного температурного режима реакции.

Строение всех полученных соединений подтверждено данными физико-химических методов анализа, таких как: ¹H и ¹³С ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, спектрофотометрия в видимой области и элементный анализ.

Ключевые слова: 1,4-нафтохинон, оксимирование, нингидрин, гетероциклы, биологическая активность

INTERACTION

OF (4E)-3-ALKYL(BENZYL)AMINO-4-(HYDROXYIMINO)NAPHTHALENE-1(4H)-ONES WITH 2,2-DIHYDROXY-1,3-INDANEDIONE

L.M. Gornostaev, D.S. Rudenko, S.D. Kirik, V.I. Krasnov

Leonid M. Gornostaev (ORCID 0000-0001-5238-3793)

Department of Biology, Chemistry and Ecology, V.P. Astafyev Krasnoyarsk State Pedagogical University, Lebedeva st. 89, Krasnoyarsk 660049, Russia

E-mail: gornostaev@kspu.ru

Daria S. Rudenko (ORCHID 0000-0001-9375-1054)*

Department of Biological Chemistry with courses in Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak st., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia E-mail: darya.taldykina@yandex.ru*

Sergey D. Kirik (ORCID 0000-0001-5894-6147)

Department of Physical and Inorganic Chemistry of SIBFU, Institute of Chemistry and Chemical Technology of SB of the RAS, Akademgorodok st., 50/24, Krasnoyarsk 660036, Russia E-mail: kiriksd@yandex.ru

Vyacheslav I. Krasnov (ORCHID 0000-0002-5387-8365)

Spectral Research Center, Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB of the RAS, Lavrentieva pr., 9, Novosibirsk 630090, Russia

E-mail: krasnov@nioch.nsc.ru

Many natural and synthetic quinone, including naphthoquinone derivatives, have some valuable properties. They are known as dyes, antibiotics, vitamins, and antioxidants. Some naphthoquinone derivatives act as cytostatic and antitumor reagents. However, the reduction of the quinoid fragment to the semiquinone radical and, as a consequence, the formation of toxic anion radicals, makes these substances cardiotoxic. The replacement of one or both carbonyl groups with the imino fragment can be one of the ways to solve this problem because iminoquinones have a weak redox cycle. This paper presents the results of the MTT test (primary screening for antitumor activity) of some 3-arylamino-1,4-naphthoquinone-4-oximes which were synthesized earlier. It has been shown that (4E)-4-(hydroxyimino)-3-(p-ethoxyphenylamino)naphtho-1(4H)-one and (4E)-4-(hydroxyimino)-3-(p-tolylamino)naphtho-1(4H)-one are most active against the colon adenocarcinoma and chronic myeloid leukemia in the tumor cell lines, respectively. We have performed the oximation reaction of 2-alkyl(benzyl)amino-1,4-naphthoquinones with hydroxylamine in ethanol to obtain a series of (4E)-3-alkyl(benzyl)amino-4-(hydroxyimino)naphthalene-1(4H)-ones. The reactions of synthesized products with 2,2-dihydroxy-1,3-indanedione (ninhydrin) have been studied under various conditions, i.e., in acetic acid under moderate heating and in dimethyl sulfoxide in the presence of methanesulfonic acid at different temperatures. It has been demonstrated that the interaction of (4E)-3-alkyl(benzyl)amino-4-(hydroxyimino)naphthalene-1(4H)-ones with ninhydrin in acetic acid leads to (6E)-5-alkyl(benzyl)amino-6-rhudroxyimino-4b,11b-dihydroxy-4b,5-dihydrobenzo[f]indeno[1,2-b]indol-11,12(6H,11bH)-diones. More severe conditions (dimethyl sulfoxide, methanesulfonic acid, and heating) leads to a mixture of products, the main of which are

1–alkyl-3'H-spiro[benzo[f]indole-2,1'-isobenzofuran]-3,3',4,9(1H)-tetraones and 13-alkyl(benzyl)benzo[f]isochromeno[4,3-b]indole-5,7,12(13H)-triones. The yields of the products depend on the chosen temperature regime of the reaction. The structure of all synthesized compounds is confirmed by the physico-chemical methods, i.e., ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, IR spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, spectrophotometry and elemental analysis.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, oxidation, ninhydrin, heterocycles, biological activity

Для цитирования:

Горностаев Л.М., Руденко Д.С., Кирик С.Д., Краснов В.И. Взаимодействие (4Е)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4Н)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2024. Т. 67. Вып. 5. С. 24–35. DOI: 10.6060/ivkkt.20246705.7015.

For citation:

Gornostaev L.M., Rudenko D.S., Kirik S.D., Krasnov V.I. Interaction of (4E)-3-alkyl(benzyl)amino-4-(hydroxyimino)naphthalene-1(4H)-ones with 2,2-dihydroxy-1,3-indanedione. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.*]. 2024. V. 67. N 5. P. 24–35. DOI: 10.6060/ivkkt.20246705.7015.

ВВЕДЕНИЕ

Поли- и гетероциклические хиноидные соединения проявляют различные виды биологической активности [1-7]. Так, например, известны нафтотриазолы 1, триазол-N-оксиды 2 и их оксииминопроизводные **3**, проявляющие противоопухолевые свойства [8], некоторые 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды **4** и их ацетилированные производные **5** проявляют высокую антипролиферативную активность [9], схема 1.





 $\mathbf{R}^1 = i$ -Bu, $\mathbf{R}^2 = \mathbf{N}\mathbf{H}$ -Bn; $\mathbf{R}^1 = \mathbf{B}\mathbf{u}$, $\mathbf{R}^2 = \mathbf{N}\mathbf{H}$ -i-Bu; $\mathbf{R}^1 = \mathbf{B}\mathbf{u}$, $\mathbf{R}^2 = \mathbf{N}\mathbf{H}$ -Bn



В то же время, полициклические хиноны, содержащие две карбонильные группы, проявляют повышенную кардиотоксичность [10]. В работе [11] изучены электрохимические свойства 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона и синтезированного на его основе 2-хлор-3-((4-гидроксифенил)амино)-1,4-нафтохинона. Установлено, что процесс окисления-восстановления 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона имеет квазиобратимый характер, а продукта – обратимый.

Замена карбонильной группы на иминогруппу может снижать кардиотоксичность хиноидных веществ, сохраняя при этом показатели их биологической активности, что впервые было показано в работах [12, 13].

Ранее авторами [14] получен (4*E*)-4-гидроксиимино-3-(фениламино)нафто-1(4*H*)-он **7а** путем оксимирования 2-фениламино-1,4-нафтохинона **6а** гидроксиламином в этаноле, схема 2.



Мы расширили диапазон изучаемой реакции и провели оксимирование на примере различных 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **6 b-f** [15]. Установлено, что для некоторых полученных продуктов в твердом виде и растворе характерна нитрозофенол-хиноноксимная таутомерия [16].

Кроме того, перспективным направлением функционализации хиноидных соединений является их взаимодействие с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином), приводящее к образованию биологически активных соединений [9, 17-19]. В данном исследовании нами изучено оксимирование 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов 8 a-d и отношение полученных продуктов к нингидрину в различных условиях, а также приведены результаты МТТ-теста некоторых 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов (7), синтезированных нами ранее.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Использовали 2,2-дигидрокси-1,3-индандион фирмы «ЛенРеактив» и гидроксиламин солянокислый фирмы «НПФ Невский химик» без дополнительной очистки.

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР записывали на спектрометре Bruker AV-600 (600 и 150 МГц) (Германия) в ДМСО-d₆ для 9 a-d, 11 a-d и в CDCl₃ для 12 а-с, 13 а-d, внутренний стандарт – SiMe₄. Электронные спектры поглощения регистрировали на приборе Evolution 300 при толщине слоя 1 см. Для 9 а-d в качестве растворителей использовали ДМСО $(C = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л})$ и этанол $(C = 1 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л})$; для **11 а-d** – этанол (C = 1·10⁻² и 1·10⁻⁴ моль/л); для **12 а-с** и **13 а-d** – этанол (С = 1 · 10⁻⁴ моль/л). ИК-спектры получены на спектрофотометре Nicolet iN10 (США). Измерения молекулярных масс продуктов 9 a-d, 11 a-d, 12 a-с и 13 a-d выполнены на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Scientific DFS (Double Focusing System) (Thermo Electron Согр., США), режим записи – электронная ионизация с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, измерения точной массы проведены относительно линий стандарта – перфторкеросина (ПФК). Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 300 (Италия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius (Германия). Контроль над ходом реакции и чистотой продуктов проводили методом ТСХ на пластинах Silufol (элюент толуол – ацетон, 4:1). Для выделения продуктов 12 использовали метод флэш-хроматографии [20] на силикагеле с размером частиц 6-35 мкм фирмы Fisher Chemical (Великобритания).

Определение структуры вещества **13с** проведено методом порошковой рентгенографии (пРСА). Экспериментальные данные получены на автоматическом дифрактометре X'PertPro (PANalytical). Излучение СиКа (ka1 = 1,54056 Å, ka2 = 1.,54439 Å) монохроматизировалось в отраженном пучке плоским графитовым монохроматором. Для регистрации использован полупроводниковый детектор PIXcel. Структурное определение выполнено «в прямом пространстве», методом моделирования отжига [21, 22] с использованием вычислительной программы FOX [23]. Реальное положение и ориентация молекулы определялись и уточнялись в рамках парадигмы метода Монте-Карло путем случайных сдвигов координат и учета соответствия экспериментальной и расчетной рентгенограмм. Окончательное уточнение структуры выполнено методом Ритвельда [24, 25].

Общая методика получения (4E)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов (9 а-d). К суспензии 10 ммоль 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинона 8 а-d в 40 мл этилового спирта добавили раствор гидроксиламина, приготовленный из 40 ммоль солянокислого гидроксиламина и 35 мл 8%-го раствора NaOH, перемешивали 1,5-2ч при 50-55 °C. Затем охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь вылили в 300 г льда с водой, подкислили 35 мл 8%ой HCl. Осадок отфильтровали, промыли 150 г воды, затем – 50% этиловым спиртом (2×2 мл). Полученные порошкообразные продукты перекристаллизовывали из этанола, высушивали на воздухе.

(4Е)-4-Гидроксиимино-3-(пропиламино)нафто-1(4H)-он (9 а). Желтые кристаллы. Выход 96%. Т. пл. = 208-209 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3339 (-OH), 1588 (C=N), 1614 (C=O). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 277 (4,19), 404 (3,69). Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6, б, м. д.): Спектр ¹Н ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, δ , м. д.): 0,92 (т. 3H, J = 7.4 Гц. СН₃), 1,58-1,63 (м, 2H, CH₂CH₂), 3,12-3,16 (м, 2H, CH₂CH₂), 5,48 (c, 1H, H²), 6,85 (T, 1H, J = 5,9 Гц, NH), 7,55-7,61 (м, 2H, H^{6,7}), 8,03 (д.д. 1H, H⁸, *J* = 7,5 Гц, J = 2,0 Гц), 8,90 (д.д. 1H, H⁵, J = 7,8 Гц, J = 1,6Гц), 13,31 (с, 1H, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, б, м. д.): 11,27 (С¹¹), 20,93 $(C^{10}), 43,67 (C^9), 96,24 (C^2), 125,28 (C^8), 126,79 (C^{8a}),$ $129,40 (C^5), 130,06 (C^7), 131,05 (C^6), 131,49 (C^{4a}),$ 139,78 (С³), 152,82 (С⁴), 180,34 (С¹). HR-MS: вычислено, C₁₃H₁₄N₂O₂ [M]⁺⁻ 230,1050; найдено *m/z* 230,1049. Найдено, %: С 67,81; Н 6,13; N 12,17. Вычислено, %: С 67,52; Н 6,29; N 11,34. *М* 230,27.

(4*E*)-3-Бутиламино-4-(гидроксиимино)нафто-1(4*H*)-он (9 b). Желтые кристаллы. Выход 92%. Т. пл. = 193-194 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3341 (-OH), 1590 (C=N), 1615 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 278 (4,17), 407 (3,67). Смесь 4*E*- и 4*Z*стереоизомеров 1:1. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6, δ, м. д.): 0,91 и 0,92 (оба - т, 6H, *J* = 7,4 Гц, CH₃ в 4*E*и 4*Z*-), 1,31-1,40 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂ в 4*E*- и 4*Z*-), 1,54-1,63 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂ в 4*E*- и 4*Z*-), 3,15-3,20 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂ в 4*E*- и 4*Z*-), 5,47 и 5,47 (оба - с, 2H, H² в 4*E*- и 4*Z*-), 6,86 (т, 1H, *J* = 5,8 Гц, NH в 4*E*-), 7,51-7,61 (м, 4H, H^{6,7} в 4*E*- и 4*Z*-), 7,93 (д.д, 1H, *J* = 7,3 Гц, *J* = 1,8 Гц, H⁸ в 4*Z*-), 8,03 (д.д, 1H, *J* = 7,7 Гц, J = 1,7 Гц, H^8 в 4*E*-), 8,05 (уш.д, 1H, $J \sim 7,7$ Гц, H⁵ в 4*Z*-), 8,40 (уш.с, 1H, NH в 4*Z*-), 8,90 (д.д, 1H, $J = 7.8 \Gamma \mu$, $J = 1.4 \Gamma \mu$, H⁵ B 4*E*-), 13.34 (c, 1H, N-OH в 4*E*-), 13,34 (уш.с, 1Н, N-OH в 4*Z*-). Спектр ¹³С ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, δ, м. д.): 13,65 $(C^{12}), 19,69 (C^{11}), 29,71 (C^{10}), 41,70 (C^9), 96,21 (C^2),$ 125,33 (C^8), 126,83 (C^{8a}), 129,45 (C^5), 130,12 (C^7), 131,12 (C⁶), 131,52 (C^{4a}), 139,81 (C³), 152,82 (C⁴), 180,36 (С¹). Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-d6, б, м. д.) 4Z-стереоизомера: 13,59 (С¹²), 19,73 (С¹¹), 29,39 $(C^{10}), 41,70 (C^9), 97,79 (C^2), 122,77 (C^8), 122,77 (C^{8a}),$ 129,07 (C^5), 130,55 (C^7), 130,86 (C^6), 132,25 (C^{4a}), 140,08 (С³), 148,90 (С⁴), 180,23 (С¹). HR-MS: вычислено, C₁₄H₁₆N₂O₂ [M]⁺⁻ 244,1206; найдено *m/z* 244,1205. Найдено, %: С 68,83; Н 6,60; N 11,47. Вычислено, %: С 68,13; Н 6,27; N 10,97. М 244,29.

(4Е)-4-Гидроксиимино-3-(изобутиламино)нафто-1(4Н)-он (9 с). Желтые кристаллы. Выход 93%. Т. пл. = 241-242 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3333 (-OH), 1588 (C=N), 1618 (C=O). УФ спектр. λ_{max}, нм (lg ε): 279 (4,16), 410 (3,68). Спектр ¹Н ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, б, м. д.): 0,92 (д, 6H, J = 6,7 Гц, 2СН₃), 1,91-2,01 (м, 1H, CH₂C<u>H</u>(CH₃)₂), 3,01 (д.д. 2H, *J* = 7,0 Гц, *J* = 5,9 Гц, CH₂CH(CH₃)₂), 5,48 (с, 1H, H²), 6,86 (т, 1H, J = 5,9 Гц, NH), 7,55-7,62 (м, 2H, H^{6,7}), 8,03 (д.д. 1H, J = 7.5 Гц, J = 7.5 Гц, H⁸), 8,90 (д.д. 1Н, Н⁵, *J* = 7,9 Гц, *J* = 1,5 Гц), 13,35 (с, 1H, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, б, м. д.): 20,06 (С¹²⁽¹¹⁾), 20,08 (С¹¹⁽¹²⁾), 26,81 (C¹⁰), 49,40 (C⁹), 96,39 (C²), 125,30 (C⁸), 126,79 (C^{8a}) , 129,43 (C^{5}) , 130,11 (C^{7}) , 131,09 (C^{6}) , 131,50 (C^{4a}), 139,83 (C³), 152,97 (C⁴), 180,36 (C¹). HR-MS: вычислено, C₁₄H₁₆N₂O₂ [M]⁺⁻ 244,1206; найдено *m/z*. 244,1205. Найдено, %: С 68,83; Н 6,60; N 11,47. Вычислено, %: С 68,21; Н 6,35; N 11,16. *М* 244,29.

(4Е)-3-Бензиламино-4-(гидроксиимино)нафто-1(4H)-он (9 d). Желто-коричневые кристаллы. Выход 89%. Т. пл. = 225-228 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3339 (-OH), 1586 (C=N), 1615 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 270 (4,20), 401 (3,71). Спектр ¹Н ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, б, м. д.): 4,46 $(д, 2H, J = 6, 4 \Gamma \mu, CH_2), 5,38 (c, 1H, H^2), 7,25 (м, 1H, 1H)$ Н¹³), 7,32-7,37 (м, 4Н, Н^{11,12,14,15}), 7,54-7,57 (м, 1Н, H^7 и NH), 7,61 (т.д. 1H, H^6 , J = 7,7 Гц, J = 1,7 Гц), 7,99 (д.д. 1H, H⁸, J = 7,6 Гц, J = 1,6 Гц), 8,93 (д.д. 1H, H^5 , $J = 8,1 \Gamma_{II}$, $J = 1,4 \Gamma_{II}$), 13,40 (c, 1H, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР 4*E*-стереоизомера (ДМСО-d6, δ , м. д.): 45,46 (C^9), 97,52 (C^2), 125,35 (C^8), 126,84 $(2C^{11,15}), 126,96 (C^{8a}), 127,05 (C^{13}), 128,48 (2C^{12,14}),$ 129,52 (C⁵), 130,17 (C⁷), 131,27 (C⁶), 131,36 (C^{4a}), 138,17 (C^{10}), 139,88 (C^3), 152,81 (C^4), 180,49 (C^1). HR-MS: вычислено, C₁₇H₁₄N₂O₂ [M]⁺⁻ 278,1050; найдено *т/z* 278,1052. Найдено, %: С 73,37; Н 5,07; N 10,07. Вычислено, %: С 72,87; Н 4,92; N 9,44. *М* 278,31.

Общая методика получения (6E)-5-алкил(бензил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-11,12(6H,11bH)-дионов (**11 а-d**). К суспензии 15 ммоль оксима (**9 а-d**) в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавили 15 ммоль нингидрина и перемешивали 30-50 мин при 60-65 °C. Затем охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь вылили в 350 г льда с водой. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой. Полученные порошкообразные продукты перекристаллизовывали из хлороформа, высушивали на воздухе.

(6Е)-4b,11b-Дигидрокси-6-гидроксиимино-5-пропил-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2**b]индол-11,12(6H,11bH)-дион (11 а).** Темно-желтые кристаллы. Выход 90%. Т. пл. = 183-185 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1713 (С=О), 1603 (С=О), 1579 (C=N). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4,38), 274 (4,27), 430 (3,68). Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6, δ, м. д.): 0,94 (т, 3H, *J* = 7,4 Гц, CH₃), 1,58-1,64, 1,72-1,80 (м, 2H, CH₂CH₂), 3,93-3,98 (м, 1H, CH₂CH₂), 4,02-4,07 (M, 1H, CH₂CH₂), 6,08 (c, 1H, C^{11b}OH), 6,90 (c, 1H, C^{4b}OH), 7,55-7,58 (м, 2H, H^{8,9}), 7,59 (д.д.д, 1H, $J = 7,7 \Gamma \mu, J = 7,2 \Gamma \mu, J = 1,0 \Gamma \mu, H^2$, 7,71 (д.д. 1H, J = 7,7 Гц, J = 1,1 Гц, H^{I}), 7,80 (д.д.д, 1H, J = 7,9 Гц, $J = 7,2 \Gamma \mu, J = 1,1 \Gamma \mu, H^3$, 7,97 (д.д. 1H, $J = 7,9 \Gamma \mu$, $J = 1,0 \Gamma \mu, H^4$), 8,00-8,03 (M, 1H, H¹⁰), 8,75-8,78 (M, 1H, H⁷), 13,59 (уш.с, 1H, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-d6, б, м. д.): 11,20 (С¹⁵), 23,36 (С¹⁴), 45,75 (C^{13}) , 82,88 (C^{11b}) , 95,61 (C^{4b}) , 107,56 (C^{11a}) , 122,93 (C^{1}) , 124,55 (C^{4}) , 124,94 (C^{10}) , 126,39 (C^{6a}) , 129,68 (C⁷), 130,13 (C⁸), 130,25 (C²), 130,72 (C⁹), 132,51 (C^{10a}), 134,74 (C^{12a}), 135,61 (C³), 140,58 (C⁶), 148,24 (C^{4a}) , 152,26 (C^{5a}) , 175,14 (C^{11}) , 197,08 (C^{12}) . HR-MS: вычислено, C₂₂H₁₈N₂O₅ [M]⁺⁻ 390,1210; найдено *m/z* 390,1208. Найдено, %: С 67,69; Н 4,65; N 7,18. Вычислено, %: С 67,59; Н 4,68; N 7,37. М 390,40.

(6*E*)-5-Бутил-4b,11b-дигидрокси-6-гидроксиимино-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2b]индол-11,12(6*H*,11b*H*)-дион (11 b). Желто-оранжевые кристаллы. Выход 96%. Т. пл. = 182-184 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1716 (С=О), 1605 (С=О), 1581 (С=N). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 242 (4,37), 277 (4,25), 430 (3,65). Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d6, δ , м. д.): 0,94 (т, 3H, CH₃, *J* = 7,4 Гц), 1,35-1,43 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1,55-1,62 (м, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1,70-1,77 (м, 1H, CH₂C<u>H₂</u>CH₂), 4,01 (д.д.д, 1H, *J* = 13,3 Гц, *J* = 10,6 Гц, *J* = 5,4 Гц, C<u>H₂</u>CH₂CH₂), 4,11 (д.д.д, 1H, *J* = 13,3 Гц, *J* = 10,4 Гц, *J* = 4,6 Гц, C<u>H₂</u>CH₂CH₂), 6,08 (с, 1H, C^{11b}OH), 6,90 с (1H, C^{4b}OH), 7,55-7,58

Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2024. Т. 67. Вып. 5

(м, 2H, H^{8.9}), 7,58 (д.д.д, 1H, H², J = 7,6 Гц, J = 7,3 Гц, J = 0,9 Гц), 7,72 (д.д., 1H, H¹, J = 7,6 Гц, J = 1,1 Гц), 7,80 (д.д.д., 1H, H³, J = 7,9 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,1 Гц), 7,97 (д.д., 1H, H⁴, J = 7,9 Гц, J = 0,9 Гц), 8,01-8,04 (м, 1H, H¹⁰), 8,76-8,79 (м, 1H, H⁷), 13,57 (уш.с. 1H, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-d6, δ , м. д.): 13,78 (С¹⁶), 19,71 (С¹⁵), 32,33 (С¹⁴), 43,98 (С¹³), 82,91 (С^{11b}), 95,66 (С^{4b}), 107,66 (С^{11a}), 122,94 (С¹), 124,57 (С⁴), 124,97 (С¹⁰), 126,41 (С^{6a}), 129,73 (С⁷), 130,16 (С⁸), 130,27 (С²), 130,74 (С⁹), 132,55 (С^{10a}), 134,75 (С^{12a}), 135,63 (С³), 140,61 (С⁶), 148,25 (С^{4a}), 152,30 (С^{5a}), 175,15 (С¹¹), 197,12 (С¹²). HR-MS: вычислено, С₂₃H₂₀N₂O₄ [M-O]⁺ 388,1415; найдено *m/z* 388,1418. Найдено, %: C 68,31; H 4,98; N 6,93. Вычислено, %: C 68,79; H 5,09; N 6,44. *M* 404,42.

(6Е)-4b,11b-Дигидрокси-6-гидроксиимино-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2**b**]индол-11,12(6H,11bH)-дион (11 с). Желтые кристаллы. Выход 90%. Т. пл. = 208 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1727 (С=О), 1599 (С=О), 1577 (С=N). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4,42), 277 (4,29), 430 (3,71). Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6, б, м. д.): 0,92 (д, 3H, CH₃, *J* = 6,7 Гц), 0,94 (д, 3H, CH₃, *J* = 6,7 Гц), 2,07-2,16 (м, 1Н, СН₂С<u>Н</u>(СН₃)₂), 3,79 (д.д, 1Н, *J* = 13,3 Гц, *J* = 8,9 Гц, С<u>Н</u>₂СН(СН₃)₂), 4,16 (д.д, 1Н, $J = 13,3 \Gamma \mu$, $J = 5,6 \Gamma \mu$, $CH_2CH(CH_3)_2$), 6,13 (c, 1H, С^{11b}OH), 6,73 с (1H, С^{4b}OH), 7,55-7,58 (м, 2H, H^{8,9}), 7,58 (д.д.д, 1H, H², J = 7,6 Гц, J = 7,2 Гц, J = 0,9 Гц), 7,72 (д.д, 1Н, Н¹, *J* = 7,6 Гц, *J* = 1,2 Гц), 7,79 (д.д.д, 1H, H³, J = 7,9 Гц, J = 7,2 Гц, J = 1,2 Гц), 7,92 (д.д. 1H, H⁴, J = 7,9 Гц, J = 0,8 Гц), 8,00-8,03 (м, 1H, H¹⁰), 8,68-8,71 (м. 1Н, Н⁷), 13,49 (с. 1Н, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-d6, б, м. д.): 20,19 (С¹⁶⁽¹⁵⁾), 20,24 (C¹⁵⁽¹⁶⁾), 28,49 (C¹⁴), 50,68 (C¹³), 82,69 (C^{11b}), 95,03 (C^{4b}) , 108,06 (C^{11a}) , 122,74 (C^{1}) , 124,45 (C^{4}) , 124,99 (C^{10}) , 126,36 (C^{6a}) , 129,63 (C^{7}) , 130,16 (C^{8}) , 130,21 (C^{2}) , 130,77 (C^{9}) , 132,54 (C^{10a}) , 134,69 (C^{12a}) , 135,58 (C³), 140,82 (C⁶), 148,27 (C^{4a}), 152,35 (C^{5a}), 175,25 (С¹¹), 197,25 (С¹²). HR-MS: вычислено, С₂₃H₂₀N₂O₅ [М]+ 404,1367; найдено *т/z* 404,1369. Найдено, %: С 68,31; H 4,98; N 6,93. Вычислено, %: С 67,77; H 4,81; N 6,81. *M* 404,42.

(6*E*)-5-Бензил-4b,11b-дигидрокси-6-гидроксиимино-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2b]индол-11,12(6*H*,11b*H*)-дион (11 d). Желто-оранжевые кристаллы. Выход 63%. Т. пл. = 222-225 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1714 (С=О), 1607 (С=О), 1580 (С=N). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 242 (4,46), 273 (4,30), 423 (3,76). Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6, δ , м. д.): 5,26 (д, 1H, *J* = 15,6 Гц СН₂), 5,44 (д, 1H, *J* = 15,6 Гц, СН₂), 6,23 (с, 1H, С^{11b}ОН), 7,18 (м, 1H, H¹⁷, 2*J* = 7,4 Гц), 7,19 с (1H, С^{4b}ОН), 7,25 (м, 2H, H^{16,18}, *J* = 7,7 Гц, *J* = 7,4 Гц), 7,31 (м, 2H, H^{15,19}, *J* = 7,7 Гц),

ChemChemTech. 2024. V. 67. N 5

7,50 (д.д.д, 1H, H⁸, J = 8,1 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,5 Гц), 7,54 (т.д. 1H, H⁹, J = 7,8 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,2 Гц), 7,57 (д.д.д, 1H, H², J = 7,7 Гц, J = 7,2 Гц, J = 0,9 Гц), 7,72 (д.д. 1H, H¹, J = 7,9 Гц, J = 7,2 Гц), 7,74 (д.д. 1H, H^3 , J = 7,7 Гц, J = 1,2 Гц), 7,82 (д.д. 1H, H^4 , J = 7,9 Гц, J = 1,2 Гц), 8,02 (д.д, 1H, H¹⁰, J = 7,8 Гц, $J = 1.5 \Gamma_{\text{II}}$, 8,57 (д.д. 1H, H⁷, $J = 8,1 \Gamma_{\text{II}}$, $J = 1.2 \Gamma_{\text{II}}$), 13,45 (с, 1H, N-OH). Спектр ¹³С ЯМР (ДМСО-d6, δ, м. д.): 47,44 (С¹³), 83,05 (С^{11b}), 95,37 (С^{4b}), 108,33 (C^{11a}), 122,88 (C¹), 124,81 (C⁴), 125,03 (C¹⁰), 126,22 $(C^{17}), 126,43 (C^{6a}), 127,22 (2C^{16,18}), 127,91 (2C^{15,19}),$ 129,54 (C⁷), 130,13 (C⁸), 130,28 (C²), 130,88 (C⁹), 132,36 (C^{10a}), 134,72 (C^{12a}), 135,52 (C³), 139,41 (C¹⁴), 139,96 (C⁶), 148,33 (C^{4a}), 152,36 (C^{5a}), 175,48 (C¹¹), 197,21 (С12). HR-MS: вычислено, С26H18N2O4 [М-O]⁺ 422,1261; найдено *m/z* 422,1259. Найдено, %: С 71,23; H 4,14; N 6,39. Вычислено, %: С 71,68; H 4,00; N 6,16. M 438,44.

Общая методика получения 1-алкил-3'Нспиро[бензо[f]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9-(1Н)-тетраонов (12 а-с) и 13-алкил(бензил)бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов (13 a-d). Способ 1: в раствор, состоящий из 7 мл ДМСО и 0,7 мл метансульфокислоты, внесли 2 ммоль соответствующего индолдиона 11 a-d. Реакционную массу перемешивали 40-50 мин при 95-105 °С или 15-20 мин при 135-145 °С, охлаждали до комнатной температуры. Осадок желтого цвета (13 a-d) отфильтровали, промыли этанолом (1×2 мл), водой, затем снова этанолом (1×3 мл), перекристаллизовали из хлороформа и высушили на воздухе. Фильтрат вылили в 200 г льда с водой, полученный осадок оранжевого цвета отфильтровали, промыли 50% этиловым спиртом (2×2 мл). Продукты 12 а-с выделяли методом флэш-хроматографии на сухой колонке (элюент – хлороформ), затем перекристаллизовали из хлороформа и высушили на воздухе. Способ 2: в раствор, состоящий из 7 мл ДМСО и 0,7 мл метансульфокислоты, внесли 2 ммоль соответствующего оксима (9 a-d) и 2 ммоль нингидрина. Реакционную смесь выдерживали 50-60 мин при 95-105 °С или 15-20 мин при 135-145 °C, охлаждали до комнатной температуры. Продукты 12 а-с и 13 а-d выделяли и очищали аналогично способу 1.

1-Пропил-3'*H***-спиро[бензо[***f***]индол-2,1'изобензофуран]-3,3',4,9(1***H***)-тетраон (12 а).** Оранжевые кристаллы. Выход 55% (135-145 °С), выход 83% (95-105 °С). Т. пл. = 164-165 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1777 (ОС=О), 1716, 1683, 1636 (С=О). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 242 (4,40), 296 (4,25), 454 (3,53). Спектр 1H ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 0,83 (т, 3H, CH3, J = 7,4 Гц), 1,43 (к.д.д.д, 1H, J = 7,4 Гц, J = 13,1 Гц, J = 10,8 Гц, J = 5,4 Гц, CH₂CH₂), 1,68 (к.д.д., 1H, J = 7,4 Гц, J = 13,1 Гц, J = 10,7 Гц, J = 5,3 Гц, CH₂CH₂), 3,31 (д.д.д, 1Н, J = 14,1 Гц, J = 10,8 Гц, J = 5,3 Гц, CH₂CH₂), 3,77 (д.д.д, 1Н, J = 14,1 Гц, J = 10,7 Гц, J = 5,4 Гц, CH₂CH₂), 7,36 (д.д.д, 1H, J = 7,7 Гц, J = 0,9 Гц, J = 0,8 Гц, H7'), 7,69 (д.д.д. 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,4 Гц, J = 0,8 Гц, H5'), 7,72 (д.д.д. 1Н, Ј = 7,7 Гц, Ј = 7,4 Гц, Ј = 1,1 Гц, Н6'), 7,75 (д.д.д. 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,4 Гц, J = 1,3 Гц, H6), 7,86 (д.д.д. 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,4 Гц, J = 1,3 Гц, H7), 8,02 (д.д.д. 1Н, Ј = 7,8 Гц, Ј = 1,1 Гц, Ј = 0,8 Гц, Н4'), 8,14 (д.д. 1Н, Ј = 7,8 Гц, Ј = 1,3 Гц, Н5), 8,24 (д.д, 1Н, Ј = 7,8 Гц, J = 1,3 Гц, H8). Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 11,04 (C¹²), 23,81 (C¹¹), 46,62 (C¹⁰), 94,33 (C^{2/1}), 108,65 (C^{3a}), 122,09 ($C^{7'}$), 126,63 ($C^{4'}$), 126,90 ($C^{3'a}$), 126,95 (C⁸), 127,10 (C⁵), 131,87 (C^{5'}), 132,33 (C^{8a}), 133,00 (C⁶), 133,25 (C^{4a}), 135,27 (C⁶), 136,19 (C⁷), 141,63 ($C^{7'a}$), 164,61 (C^{9a}), 167,02 ($C^{3'}$), 176,16 (C^{4}), 180,61 (С⁹), 189,14 (С³). HR-MS: вычислено, C₂₂H₁₅NO₅ [M]⁺⁻ 373,0945; найдено *m/z* 373,0943. Найдено, %: С 70,77; Н 4,02; N 3,75. Вычислено, %: C 70,53; H 4,01; N 3,75. *M* 373,36.

1-Бутил-З'Н-спиро[бензо[f]индол-2,1'изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраон (12 b). Оранжевые кристаллы. Выход 63% (135-145 °C), выход 81% (95-105 °С). Т. пл. = 197-200 °С. ИК спектр, v, см-1: 1777 (ОС=О), 1717, 1683, 1635 (С=О). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 243 (4,45), 296 (4,32), 454 (3,59). Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 0.81 (т, 3Н, $J = 7.4 \Gamma \mu$, CH₃), 1,18-1,29 (M, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1,33-1,40 (м, 1Н, СН₂СН₂СН₂), 1,61-1,68 (м, 1Н, CH₂CH₂CH₂), 3,34 (д.д.д, 1Н, *J* = 14,2 Гц, *J* = 10,9 Гц, *J* = 5.3 Гц, CH₂CH₂CH₂), 3,80 (д.д.д, 1H, *J* = 14,2 Гц, J = 10,8 Гц, J = 5,2 Гц, CH₂CH₂CH₂), 7,36 (д, 1H, *J* = 7,7 Гц, Н^{7′}), 7,70 (д.д, 1Н, *J* = 7,8 Гц, *J* = 7,5 Гц, H⁶), 7,72 (д.д. 1Н, J = 7,7 Гц, J = 7,5 Гц, H⁵), 7,75 (д.д.д. 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,2 Гц, H⁶), 7,86 (д.д.д, 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,2 Гц, H⁷), 8,01 (д, 1H, J = 7,8 Гц, H⁴), 8,15 (д.д, 1H, J = 7,8 Гц, J =1,2 Гц, H^5), 8,24 (д.д, 1H, J = 7,8 Гц, J = 1,2 Гц, H^8). Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 13,28 (С¹³), 19,83 (C^{12}) , 32,34 (C^{11}) , 44,95 (C^{10}) , 94,36 $(C^{2/1'})$, 108,66 (C^{3a}) , 122,12 $(C^{7'})$, 126,61 $(C^{4'})$, 126,89 $(C^{3'a})$, 126,95 (C^{3b}) (C⁸), 127,11 (C⁵), 131,87 (C⁵), 132,32 (C^{8a}), 132,98 (C⁶), 133,27 (C^{4a}), 135,26 (C⁶), 136,18 (C⁷), 141,64 $(C^{7'a})$, 164,57 (C^{9a}) , 167,02 $(C^{3'})$, 176,14 (C^{4}) , 180,58 (С⁹), 189,14 (С³). HR-MS: вычислено, С₂₃H₁₇NO₅ [М]+ 387.1101; найдено *m/z* 387,1097. Найдено, %: С 71,32; Н 4,39; N 3,62. Вычислено, %: С 70,41; Н 4,40; N 3,55. M 387,39.

1-Изобутил-З'Н-спиро[бензо[f]индол-

2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H***)-тетраон (12 с).** Оранжевые кристаллы. Выход 52% (135-145 °С), выход 76% (95-105 °С). Т. пл. = 185-187 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1779 (ОС=О), 1717, 1687, 1637 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4,36), 296 (4,20), 455 (3,48). Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 0,85 (д, 3Н, *J* = 6,7 Гц, СН₃), 0,87 (д, 3Н, *J* = 6,7 Гц, СН3), 1,76 (д.д.к.к, 1Н, J = 8,3 Гц, J = 7,4 Гц, $J = 6,7 \Gamma \mu, J = 6,7 \Gamma \mu, CH_2CH(CH_3)_2), 3,06 (д.д., 1H,$ *J* = 14,2 Гц, *J* = 8,3 Гц, С<u>Н</u>₂СН(СН₃)₂), 4,04 (д.д, 1Н, J = 14,2 Гц, J = 7,4 Гц, CH_2 CH(CH₃)₂), 7,35 (д, 1H, J = 7,7 Гц, $H^{7'}$), 7,69 (д.д, 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,4 Гц, H⁶), 7,72 (д.д.д, 1H, J = 7,7 Гц, J = 7,4 Гц, J = 1,0 Гц, $H^{5'}$), 7,75 (д.д.д, 1H, J = 7,8 Гц, J = 7,5 Гц, J = 1,3 Гц, H^{6}), 7,85 (д.д.д, 1H, J = 7,7 Гц, J = 7,5 Гц, J = 1,3 Гц, H⁷), 8,01 (д.д. 1H, J = 7,8 Γц, J = 1,0 Γц, H^{4'}), 8,14 (д.д. 1H, J = 7,8 Гц, J = 1,3 Гц, H⁵), 8,24 (д.д. 1H, J =7,7 Гц, J = 1,3 Гц, H^{δ}). Спектр ¹³С ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 19,76 (С¹³⁽¹²⁾), 19,96 (С¹²⁽¹³⁾), 28,86 (С¹¹), 51,83 (C^{10}) , 94,67 $(C^{2/1'})$, 109,01 (C^{3a}) , 121,82 $(C^{7'})$, 126,68 $(C^{4'})$, 126,77 $(C^{3'a})$, 126,89 (C^8) , 127,21 (C^5) , 131,84 (C^5) , 132,53 (C^{8a}) , 133,03 (C^6) , 133,15 (C^{4a}) , 135,28 (C^6) , 136,14 (C^7) , 141,90 $(C^{7'a})$, 165,11 (C^{9a}) , 166,94 $(C^{3'})$, 176,26 (C^{4}) , 180,86 (C^{9}) , 189,17 (C^{3}) . HR-MS: вычислено, C₂₃H₁₇NO₅ [M]⁺⁻ 387,1101; найдено *m/z* 387,1103. Найдено, %: С 71,32; Н 4,39; N 3,62. Вычислено, %: С 71,18; Н 4,33; N 3,73. М 387,39.

13-Пропилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13*H*)-трион (13 а). Желто-оранжевые кристаллы. Выход 22% (135-145 °С), выход 9% (95-105 °С). Т. пл. > 300 °С. Спектральные характеристики идентичны [26].

13-Бутилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13*H***)-трион (13 b). Желтые кристаллы. Выход 30% (135-145 °C), выход 8% (95-105 °C) Т. пл. > 300 °C. Спектральные характеристики идентичны [26].**

13-Изобутилбензо[*f***]изохромено[**4,**3-b]ин**дол-5,7,12(13*H*)-трион (13 с). Желтые кристаллы. Выход 33% (135-145 °С), выход 14% (95-105 °С). Т. пл. > 300 °С. Спектральные характеристики идентичны [26].

13-Бензилбензо[/]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13*H*)-трион (13 d). Желтые кристаллы. Выход 61% (135-145 °C), выход < 2% (95-105 °C). Т. пл. > 300 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1726 (ОС=О), 1660, 1643 (С=О). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 241 (4,46), 293 (4,44), 337 (4,01), 436 (3,94). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 6,36 (шир. h_{1/2} > 200 Гц, 2H, CH₂), 7,13 (д, 2H, H^{16,20}, J = 7,7 Гц), 7,27 (м, 1H, H¹⁸, J = 7,3 Гц), 7,34 (т, 2H, H^{17,19}, J = 7,6 Гц), 7,51 (д.д.д, 1H, J = 8,0 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,0 Гц, H³), 7,63 (д.д.д, 1H, J = 8,1 Гц, J = 7,3 Гц, J = 1,3 Гц, H²), 7,67-7,73 (м, 3H, H^{2,9,10}), 8,12 и 8,23 (оба д, 2H, H^{8,11}, J = 7,4 Гц), 8,4 (д.д. 1H, J = 8,0 Гц, J = 1,3 Гц, H⁴). Спектр ¹³С

Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2024. Т. 67. Вып. 5

ЯМР (CDCl₃, δ , м. д.): 50,78 (C¹⁴), 113,60 (C^{6a}), 120,35 (C^{4a}), 120,47 (C¹), 120,91 (C^{6b}), 125,44 (2C^{16,20}), 126,62 (C⁹⁽¹⁰⁾), 126,71 (C¹⁰⁽⁹⁾), 127,92 (C¹⁸), 128,54 (C³), 128,61 (C^{12a}), 129,04 (C^{13b}), 129,25 (2C^{17,19}), 132,52 (C⁴), 133,27 (C^{7a(11a)}), 133,32 (C⁸⁽¹¹⁾), 133,62 (C¹¹⁽⁸⁾), 133,82 (C^{11a(7a)}), 134,98 (C²), 135,05 (C¹⁵), 139,09 (C^{13a}), 160,42 (C⁵), 176,58 (C⁷), 178,56 (C¹²). HR-MS: вычислено, C₂₆H₁₅NO₄ [M]⁺ 405,0996; найдено *m*/*z* 405,0999. Найдено, %: С 77,03; H 3,70; N 3,46. Вычислено, %: С 77,58; H 3,20; N 3,30. *M* 405,41.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный скрининг на цитотоксичность некоторых полученных нами 3-ариламино-1,4нафтохинон-4-оксимов (7) проводили с помощью МТТ-теста на линии опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз). Наиболее активными оказались продукты, содержащие электронодонорную группу в ариламино фрагменте, таблице.

Нами установлено, что при обработке субстратов 8 а-d гидроксиламином в этаноле образуются (4E)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-оны 9 а-d, преимущественно в виде Естереоизомера (схема 3).



Найдено, что полученные оксимы 9 a-d реагируют с нингидрином (10) при нагревании в уксусной кислоте и превращаются в (6*E*)-5-алкил(бензил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-b]индол-11,12(6*H*,11b*H*)-дионы **11 а-d**, схема 4.

Структура полученных продуктов **9 а-d** и **11 а-d** подтверждена данными ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, спектрофотометрии в видимой области и элементного анализа.

Таблица

Результаты первичного скрининга на цитотоксичность 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов (7) *Table*. Results of the 3-arylamino-1,4-naphthoquinone-4-oximes (7) cytotoxicity screening

4-bannes (7) cytotoxicity servening		
Соединение	Клеточная линия	IC ₅₀ *, мкМ
7a	HCT116	12,5
	K562	> 6,4
7b	HCT116	> 12,5
	К562	1,9
7c	HCT116	0,6
	К562	7,6

Примечание: * средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-ч инкубации). Разброс значений не превышал 10%. Для сравнения IC50 доксорубицина в отношении линии клеток HCT116 составляет 0,19±0,01 мкМ; для клеток K562 - 1,07 ± 0,09 мкМ

Note: * average values of 3 independent measurements (MTT test after 72-h incubation). The spread of values did not exceed 10%. For comparison, the IC50 of doxorubicin against the HCT116 cell line is $0.19\pm0.01 \mu$ M; for K562 cells - $1.07 \pm 0.09 \mu$ M

Интересно отметить, что согласно данным спектроскопии в видимой области в растворе оксимов **9 а-d** и индолдионов **11 а-d** при ~700 нм отсутствует полоса поглощения, характерная для $n \rightarrow \pi^*$ -перехода нитрозогруппы [27], что свидетельствует о существовании продуктов **9 а-d** и **11 а-d** в хиноноксимной форме (рис. 1 а, б).



Индолдионы **11 а-d** выделяли и нагревали в ДМСО в присутствии метансульфокислоты (MeSO₃H), при этом наблюдали образование двух основных продуктов: 1-алкил-3'H-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраонов **12 a-d** и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3b]индол-5,7,12(13*H*)-трионов **13 а-d** (схема 4). Соединения **13 а-d** выкристаллизовываются даже из теплого ДМСО, вещества **12 а-с** выделяли с помощью метода флэш-хроматографии.



Рис. 1. а – электронные спектры поглощения (ЭСП) продуктов **9 а-d** (кривая *I* – **9d**, *2* – **9a**, *3* – **9b**, *4* – **9c**) и 4-нитрозофенола (5); б – ЭСП продуктов **11 а-d** (кривая *I* – **11d**, *2* – **11a**, *3* – **11b**, *4* – **11c**) и 4-нитрозофенола (5) Fig. 1. a – electronic absorption spectra (EAS) of **9 a-d** (curve *I* – **9d**, *2* – **9a**, *3* – **9b**, *4* – **9c**) and 4-nitrosophenol (5); b – EAS of

11 a-d (curve *l* – **11d**, *2* – **11a**, *3* – **11b**, *4* – **11c**) and 4-nitro-sophenol (5)

Проведение прямого взаимодействия между 9 а-d и 10 в тех же условиях (ДМСО, MeSO₃H, нагревание) без выделения промежуточных индолдионов 11 а-d приводит к 12 а-d и 13 а-d. Стоит отметить, что на выход продуктов реакции значительное влияние оказывает температурный режим: при увеличении температуры с 95-105 °C до 135-145 °C увеличивается выход изохроментрионов 13 а-с и уменьшается выход изобензофурантетраонов 12 а-с (схема 4). Продукт 12d обнаруживается в ходе реакции в незначительных количествах с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Согласно данным элементного анализа, в полученных продуктах **12 а-с** и **13 а-d** остается лишь один атом азота. Данные масс-спектрометрии

высокого разрешения подтверждают предполагаемые брутто-формулы продуктов **12 а-с** и **13 а-d**.

Структура полученных изохроментрионов 13 подтверждена с помощью метода пРСА на примере 13с (рис. 2 а, б). Параметры элементарной ячейки (a = 15.224(1)Å, b = 15.533(1)Å, c = 7.7601(8)Å, $\beta = 96.015(5)^\circ$, V = 1825.05Å³) получены из экспериментально измеренного набора межплоскостных расстояний (d/n)-индексированием и уточнением с использованием вычислительных программ [28, 29]. Пространственная группа симметрии (Р $2_1/c$, Z = 4) была определена на основе анализа систематических погасаний и уточнялась в процессе определения структуры. Атомы водорода включены в структурную модель с помощью пакета молекулярной графики [30] в виде жестко связанных с соответствующими атомами с расстояниями d(N-H) = 0.90 Å, d(C-H) = 0.96 Å.

Рентгенограмма продукта **13а** согласуется с полученными ранее данными [26].



Рис. 2. а – структура 13-изобутилбензо[*f*]изохромено[4,3b]индол-5,7,12(13*H*)-триона **13с**; б – укладка молекул **13с** в элементарную ячейку Fig. 2. a – structure of 13-isobutylbenzo[*f*]isochromeno[4,3-b]in-

dole-5,7,12(13*H*)-trione **13c**; b – packing of **13c** molecules

выводы

Оксимирование 2-алкил(бензил)амино-1,4нафтохинонов 8 а-d гидроксиламином в этаноле приводит к (4E)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онам 9 а-d.

Продукты **9 а-d** реагируют с нингидрином (**10**) в уксусной кислоте при умеренном нагревании, что приводит к (*6E*)-5-алкил(бензил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-b]индол-11,12(*6H*,11b*H*)-дионам **11 а-d**.

В более жестких условиях взаимодействие продуктов **9 а-d** с нингидрином (**10**) приводит к 1-алкил-3'H-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраонам **12 а-с** и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13*H*)-трионам **13 а-d**.

Первичный скрининг на противоопухолевую активность показал, что продукт 7с наиболее активен в отношении линии опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки, а продукт 7b – в отношении хронического миелоидного лейкоза.

Таким образом, нами получены новые гетероциклические производные 1,4-нафтохинона, перспективные для дальнейшего исследования их биологической активности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (проект № 2022030908453).

ЛИТЕРАТУРА

- Щекотихин А.Е., Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Антибиотики и родственные соединения. М.: Лаборатория знаний. 2022. 511 с.
- Duran A.G., Chinchilla N., Simonet A.M., Gutierrez M.T., Bolivar J., Valdivia M.M., Molinillo J.M.G., Macias F.A. Biological activity of naphthoquinones derivatives in the search of anticancer lead compounds. *Toxins*. 2023. V. 15. P. 348-361. DOI: 10.3390/toxins15050348.
- Wang S.-H., Lo C.-Y., Gwo Z.-H., Lin H.-J., Chen L.-G., Kuo C.-D., Wu J.-Y. Synthesis and biological evaluation of lipophilic 1,4-naphthoquinone derivatives against human cancer cell lines. *Molecules*. 2015. V. 20. P. 11994-12015. DOI: 10.3390/molecules200711994.
- 4. Kalantaryan V., Hakobyan S., Ghazaryan R., Martirosyan R. Interaction of anticancer drug doxorubicin with tumor DNA irradiated by nonionizing millimeter electromagnetic waves. *Am. J. Med. Biol. Res.* 2016. V. 4. N 4. P. 73-77. DOI: 10.12691/ajmbr-4-4-2.
- 5. Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Лаврикова Т.И., Руковец Т.А., Талдыкина Д.С., Халявина Ю.Г., Штиль А.А. Полициклические хиноидные соединения в качестве противоопухолевых препаратов. *Сиб. мед. обозрение.* 2017. № 6. С. 21-31. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-21-31.
- Shchekotikhin A.E., Treshalina H.M., Treshchalin M.I., Pereverzeva E.R., Isakova H.B., Tikhomirov A.S. Experimental evaluation of anticancer efficiency and acute toxicity of anthrafuran for oral administration. *Pharmaceuticals*. 2020. V. 13. P. 81-90. DOI: 10.3390/ph13050081.

Аналитические и спектральные исследования были выполнены в Химическом Исследовательском Центре коллективного пользования СО РАН (г. Новосибирск). Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории экспериментальной онкологии под руководством д.м.н, профессора А. А. Штиля Международного научного центра SCAMT ИТМО (г. Санкт-Петербург).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The study was carried out with the financial support of the Krasnoyarsk Regional Fund for the Support of Scientific and Scientific-Technical Activities (project No. 2022030908453).

Analytical and spectral studies were carried out at the Chemical Research Center for Collective Use of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk). The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Experimental Oncology under the leadership of Doctor of Medical Sciences, Professor A. A. Shtil of the International Scientific Center SCAMT ITMO (St. Petersburg).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

REFERENCES

- 1. Shchekotikhin A.E., Olsufyeva E.N., Yankovskaya V.S. Antibiotics and related compounds. M.: Laboratoriya znaniy. 2022. 511 p. (in Russian).
- Duran A.G., Chinchilla N., Simonet A.M., Gutierrez M.T., Bolivar J., Valdivia M.M., Molinillo J.M.G., Macias F.A. Biological activity of naphthoquinones derivatives in the search of anticancer lead compounds. *Toxins*. 2023. V. 15. P. 348-361. DOI: 10.3390/toxins15050348.
- Wang S.-H., Lo C.-Y., Gwo Z.-H., Lin H.-J., Chen L.-G., Kuo C.-D., Wu J.-Y. Synthesis and biological evaluation of lipophilic 1,4-naphthoquinone derivatives against human cancer cell lines. *Molecules*. 2015. V. 20. P. 11994-12015. DOI: 10.3390/molecules200711994.
- 4. Kalantaryan V., Hakobyan S., Ghazaryan R., Martirosyan R. Interaction of anticancer drug doxorubicin with tumor DNA irradiated by nonionizing millimeter electromagnetic waves. *Am. J. Med. Biol. Res.* 2016. V. 4. N 4. P. 73-77. DOI: 10.12691/ajmbr-4-4-2.
- Gornostaev L.M., Arnold E.V., Lavrikova T.I., Rukavets T.A., Taldykina D.S., Khalyavina Yu.G., Shtil A.A. Polycyclic quinoid compounds as antitumor drugs. *Sib. Med. Obozr.* 2017. N 6. P. 21-31 (in Russian). DOI: 10.20333/ 2500136-2017-6-21-31.
- Shchekotikhin A.E., Treshalina H.M., Treshchalin M.I., Pereverzeva E.R., Isakova H.B., Tikhomirov A.S. Experimental evaluation of anticancer efficiency and acute toxicity of anthrafuran for oral administration. *Pharmaceuticals*. 2020. V. 13. P. 81-90. DOI: 10.3390/ph13050081.

Л.М. Горностаев и др.

- Singh M., Haque M.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Das U., Kaur P. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of anthraquinone against human aurora kinase a. ACS Omega. 2022. V. 7. N 44. P. 39603-39618. DOI: 10.1021/acsomega.2c00740.
- Gornostaev L.M., Tsvetkov V.B., Markova A.A., Lavrikova T.I., Khalyavina Y.G., Kuznetsova A.S., Kaluzhny D.N., Shunayev A.V., Tsvetkova M.V., Glazunova V.A., Chernyshev V.V., Shtil A.A. The oxime derivatives of 1-R-1Hnaphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: synthesis and properties. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. V. 17. N 13. P. 1814–1823. DOI: 10.2174/1871520617666170327112216.
- Горностаев Л.М., Фоминых О.И., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Штиль А.А., Шунаев А.В., Дунаев С.Ф., Мурашова Е.В., Чернышев В.В. Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-толил-11b,12-дигидробензо[g]индено[1,2-b]индол-5,6,7(6bH)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамидов, их структура и антипролиферативная активность. *XГС*. 2020. Т. 56. № 1. С. 47–54. DOI: 10.1007/s10593-020-02621-8.
- O'Brien P.J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 1991. V. 80. P. 1-41. DOI: 10.1016/0009-2797(91)90029-7.
- Асеева Н.В., Короткова Е.И., Липских О.И., Хлебников А.И., Даниленко Н.В. Вольтамперометрическое определение производных 1,4-нафтохинона. Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2022. Т. 65. Вып. 10. С. 21-28. DOI: 10.6060/ivkkt.20226510.6627.
- Lown J.W., Chen H.H., Plambeck J.A. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents. *Biochem. Pharmacol.* 1979. V. 28. P. 2563–2568. DOI: 10.1016/0006-2952(79) 90027-3.
- Tong G. L., Henry D.W., Acton E.M. 5-Iminodaunorubicin. Reduced cardiotoxic properties in an antitumor anthracycline. J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 36-39. DOI: 10.1021/ jm00187a009.
- Goldstein H., Grandjean P. Sur l'oximation de la 2-oxy et de la 2-anilino-l,4-naphtoquinon. *Helv. Chim. Acta.* 1943 V. 43. N 9. P. 468–475. DOI: 10.1002/hlca.19430260212.
- 15. Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Руденко Д.С., Халявина Ю.Г., Чернышев В.В., Тябликов О.А., Дунаев С.Ф., Сташина Г.А. Синтез 5-гидрокси-10-R-бензо[а]феназин-12-оксидов циклизацией 2-ариламино-1,4-нафтохинон-1-оксимов под действием нитрующей смеси. Бут. сообщения. 2020. Т. 61. № 2. С.12-23. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/20-61-2-12.
- Горностаев Л.М., Кирик С.Д., Руденко Д.С. Изучение нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии производных 1,4-нафтохинона в твердой фазе и растворе. Бут. сообщения. 2022. Т. 70. № 6. С. 20-32. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-70-6-20.
- Reddy H.R., Reddy C.V.S., Subashini R., Roopan S.M. Fluorescent and antioxidant studies of effectively synthesized isochromenopyrrolone analogues. *RSC Adv.* 2014. N 4. P. 29999-30003. DOI: 10.1039/c4ra02792b.
- Bloch S., Nejman-Falenczyk B., Pierzynowska K., Piotrowska E., Wegrzyn A., Marminon C., Bouaziz Z., Nebois P., Jose J., Le Borgne M., Saso L., Wegrzyn G. Inhibition of Shiga toxin-converting bacteriophage development by novel antioxidant compounds. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2018. V. 33. N 1. P. 639-650. DOI: 10.1080/14756366.2018.1444610.
- 19. Alchab F., Sibille E., Ettouati L., Bana E., Bouaziz Z., Mularoni A., Monniot E., Bagrel D., Jose J., Le Borgne M.,

- Singh M., Haque M.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Das U., Kaur P. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of anthraquinone against human aurora kinase a. ACS Omega. 2022. V. 7. N 44. P. 39603-39618. DOI: 10.1021/acsomega.2c00740.
- Gornostaev L.M., Tsvetkov V.B., Markova A.A., Lavrikova T.I., Khalyavina Y.G., Kuznetsova A.S., Kaluzhny D.N., Shunayev A.V., Tsvetkova M.V., Glazunova V.A., Chernyshev V.V., Shtil A.A. The oxime derivatives of 1-R-1Hnaphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: synthesis and properties. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. V. 17. N 13. P. 1814–1823. DOI: 10.2174/1871520617666170327112216.
- Gornostaev L.M., Fominykh O.I., Rukovets T.A., Lavrikova T.I., Khalyavina Yu.G., Shtil A.A., Shunaev A.V., Dunaev S.F., Murashova E.V., Chernyshev V.V. Synthesis of 6b,11b-dihydroxy-12-tolyl-11b,12-dihydrobenzo[g]indeno[1,2-b]indole-5,6,7(6bH)-triones and 2-(3-hydroxy-4,9dioxo-4,9-dihydro-1H-benzo[f]indole-2-yl)benzamides, their structure and antiproliferative activity. *Khim. Geterocycl. Soed.* 2020. V. 56. N 1. P. 47-54 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-020-02621-8.
- O'Brien P.J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 1991. V. 80. P. 1-41. DOI: 10.1016/0009-2797(91)90029-7.
- Aseeva N.V, Korotkova E.I., Lipskikh O.I., Khlebnikov A.I., Danilenko N.V. Voltammetric determination of 1,4naphthoquinone derivatives. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2022. V. 65. N 10. P. 21-28 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226510.6627.
- Lown J.W., Chen H.H., Plambeck J.A. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents. *Biochem. Pharmacol.* 1979. V. 28. P. 2563–2568. DOI: 10.1016/0006-2952 (79)90027-3.
- Tong G. L., Henry D.W., Acton E.M. 5-Iminodaunorubicin. Reduced cardiotoxic properties in an antitumor anthracycline. *J. Med. Chem.* 1979. V. 22. P. 36-39. DOI: 10.1021/ jm00187a009.
- Goldstein H., Grandjean P. Sur l'oximation de la 2-oxy et de la 2-anilino-l,4-naphtoquinon. *Helv. Chim. Acta.* 1943 V. 43. N 9. P. 468–475. DOI: 10.1002/hlca.19430260212.
- Gornostaev L.M., Arnold E.V., Rudenko D.S., Khalyavina Yu.G., Chernyshev V.V., Tyablikov O.A., Dunaev S.F., Stashina G.A. Synthesis of 5-hydroxy-10-Rbenzo[a]phenazine-12-oxides by cyclization of 2-arylamino-1,4-naphthoquinone-1-oximes under the action of a nitrating mixture. *Butlerov Soobshch*. 2020. V. 61. N 2. P. 12-23 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/20-61-2-12.
- Gornostaev L.M., Kirik S.D., Rudenko D.S. Study of nitrosophenol-quinonoxime tautomerism of 1,4-naphthoquinone derivatives in solid phase and solution. *Butlerov Soobshch.* 2022. V. 70. N 6. P. 20-32 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-70-6-20.
- Reddy H.R., Reddy C.V.S., Subashini R., Roopan S.M. Fluorescent and antioxidant studies of effectively synthesized isochromenopyrrolone analogues. *RSC Adv.* 2014. N 4. P. 29999-30003. DOI: 10.1039/c4ra02792b.
- Bloch S., Nejman-Falenczyk B., Pierzynowska K., Piotrowska E., Wegrzyn A., Marminon C., Bouaziz Z., Nebois P., Jose J., Le Borgne M., Saso L., Wegrzyn G. Inhibition of Shiga toxin-converting bacteriophage development by novel antioxidant compounds. J. Enzyme Inhib.

Chaimbault P. Screening of indeno[1,2-b]indoloquinones by MALDI-MS: a new set of potential CDC25 phosphatase inhibitors brought to light. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016. V. 31. P. 25-32. DOI: 10.1080/14756366.2016.1201480.

- Травень В.Ф., Щекотихин А.Е. Практикум по органической химии: учебное пособие. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2014. 592 с.
- Solovyov L.A., Kirik S.D. Application of a simulated annealing approach in powder crystal structure analysis. *Mater. Sci. Forum.* 1993. P. 195-200. DOI: 10.4028/www.scientific.net/MSF.133-136.195.
- Kirik S.D. Crystal structure refinement from the powder X-Ray patterns profile using severe structural limitations. *Crystallogr.* 1985. V. 30. P. 185-187.
- Favre-Nicolin V., Cerný R. FOX, «free objects for crystallography»: a modular approach to ab initio structure determination from powder diffraction. *J. Appl. Crystallogr.* 2002. V. 35. P. 734-743. DOI: 10.1107/S0021889802015236.
- 24. **Rodriguez-Carvajal J.** FullProf version. 2009. https:// www.psi.ch/sites/default/files/import/sinq/dmc/ManualsE N/fullprof.pdf
- Bail A. Le., Gao Y., Fourquet J.L., Jacoboni C. Structure determination of A2NaAl3F12 (A=K, Rb). *Mater. Res. Bull.* 1990. V. 25. P. 831-839. DOI: 10.1016/0025-5408(90)90059-B.
- Горностаев Л.М., Халявина Ю.Г., Кузнецова А.С., Фоминых О.И., Тропина Д.А., Мурашова Е.В., Замилацков И.А., Чернышев В.В. Синтез 13-алкилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13н)-трионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нингидрином. *ЖОрХ*. 2016. Т. 52. № 1. С. 87-93. DOI: 10.1134/ S1070428016010152.
- Фойер Г. Химия нитро- и нитрозогрупп. Т.1. М.: Мир. 1972. С. 108.
- Visser J.W. A fully automatic program for finding the unit cell from powder data. J. Appl. Cryst. 1969. V. 2. P. 89-95. DOI: 10.1107/S0021889869006649.
- Kirik S.D., Borisov S.V., Fedorov V.E. Symmetry independent algoriphm for indexing of X-ray powder pattern. *Zhurn. Strukt. Khim.* 1979. V. 20. P. 359-364. DOI: 10.1007/BF00745519.
- Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr.* 2002. V. 58. P. 380-388. DOI: 10.1107/S0108768102003890.

Med. Chem. 2018. V. 33. N 1. P. 639-650. DOI: 10.1080/ 14756366.2018.1444610.

- Alchab F., Sibille E., Ettouati L., Bana E., Bouaziz Z., Mularoni A., Monniot E., Bagrel D., Jose J., Le Borgne M., Chaimbault P. Screening of indeno[1,2-b]indoloquinones by MALDI-MS: a new set of potential CDC25 phosphatase inhibitors brought to light. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016. V. 31. P. 25-32. DOI: 10.1080/14756366.2016.1201480.
- 20. **Traven V.F., Shchekotikhin A.E.** Practicum on organic chemistry. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy. 2014. 592 p. (in Russian).
- Solovyov L.A., Kirik S.D. Application of a simulated annealing approach in powder crystal structure analysis. *Mater. Sci. Forum.* 1993. P. 195-200. DOI: 10.4028/www.scientific.net/MSF.133-136.195.
- 22. **Kirik S.D.** Crystal structure refinement from the powder X-Ray patterns profile using severe structural limitations. *Crystallogr.* 1985. V. 30. P. 185-187.
- Favre-Nicolin V., Cerný R. FOX, «free objects for crystallography»: a modular approach to ab initio structure determination from powder diffraction. *J. Appl. Crystallogr.* 2002. V. 35. P. 734-743. DOI: 10.1107/S0021889802015236.
- Rodriguez-Carvajal J. FullProf version. 2009. https:// www.psi.ch/sites/default/files/import/sinq/dmc/ManualsEN/ fullprof.pdf
- Bail A. Le., Gao Y., Fourquet J.L., Jacoboni C. Structure determination of A2NaAl3F12 (A=K, Rb). *Mater. Res. Bull.* 1990. V. 25. P. 831-839. DOI: 10.1016/0025-5408(90) 90059-B.
- Gornostaev L.M., Khalyavina Yu.G., Kuznetsova A.S., Fomin O.I., Tropina D.A., Murashova E.V., Zamilatskov I.A., Chernyshev V.V. Synthesis of 13-alkylbenzo[f]isochromeno[4,3-b]indole-5,7,12(13H)-triones by reaction of 2alkylamino-1,4-naphthoquinones with ninhydrin. *Zhurn. Org. Khim.* 2016. V. 52. N 1. P. 87-93 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070428016010152.
- 27. Feuer G. Chemistry of nitro- and nitrosogroups. V.1. M.: Mir. 1972. P. 108 (in Russian).
- Visser J.W. A fully automatic program for finding the unit cell from powder data. *J. Appl. Cryst.* 1969. V. 2. P. 89-95. DOI: 10.1107/S0021889869006649.
- Kirik S.D., Borisov S.V., Fedorov V.E. Symmetry independent algoriphm for indexing of X-ray powder pattern. *Zhurn. Strukt. Khim.* 1979. V. 20. P. 359-364. DOI: 10.1007/BF00745519.
- Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr.* 2002.
 V. 58. P. 380-388. DOI: 10.1107/S0108768102003890.

Поступила в редакцию 13.11.2023 Принята к опубликованию 24.01.2024

Received 13.11.2023 Accepted 24.01.2024