

На правах рукописи

Мельман Галина Ивановна

**СИНТЕЗ АМИНОГИДРОКСИНАФТАЗАРИНОВ – ПИГМЕНТОВ
ИГЛОКОЖИХ И ИХ АНАЛОГОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Владивосток – 2019

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук

**Научный
руководитель:**

доктор химических наук, старший научный
сотрудник
Ануфриев Виктор Филиппович

**Официальные
оппоненты:**

Харитонов Юрий Викторович
доктор химических наук, Новосибирский
институт органической химии им. Н.Н.
Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории медицинской химии

Жидков Максим Евгеньевич
кандидат химических наук, Дальневосточный
федеральный университет, доцент кафедры
органической химии Школы естественных наук

Ведущая организация:

Уральский федеральный университет им.
первого Президента России Б.Н. Ельцина, г.
Екатеринбург

Защита состоится «3» декабря 2019 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 005.005.01 при Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН по адресу: 690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН. Факс: (4232) 314-050, e-mail: dissovet@piboc.dvo.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ТИБОХ ДВО РАН (г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН, www.piboc.dvo.ru).

Автореферат разослан ____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.б.н.



Черников О. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Настоящая диссертационная работа посвящена синтезу amino(поли)гидроксинафтазаринов – пигментов иглокожих, их аналогов и изучению структур продуктов, образующихся в ходе их синтезов. Информация о наличии в природных объектах аминозамещенных гидроксинафтазаринов до недавнего времени отсутствовала. Недавно появилось сообщение о выделении из морского ежа *Scaphechinus mirabilis* эхинаминов А и В – первых представителей аминогидроксинафтазаринов. Эхинамины А и В проявили высокую антиоксидантную активность, что привлекло внимание к ним как биологов, так и химиков-синтетиков. Позднее в морских ежах *Strongylocentrotus nudus* и *Psammechinus miliaris* были обнаружены аминогидроксинафтазины, идентифицированные методами хроматомасс-спектрометрии и УФ-спектроскопии, как аминoаналоги спинохромов А и Е. Хроматомасс-спектрометрия позволила установить лишь брутто-формулы соединений, но положение аминoгруппы и взаимное расположение других заместителей в хиноидном ядре остались неустановленными. Поэтому, выяснение структуры указанных аминогидроксинафтазаринов и разработка подходов к их синтезу для обеспечения расширенных биологических испытаний является актуальной и практически значимой задачей. Эта цель явилась главной в настоящем исследовании. В ходе синтеза природных продуктов и их аналогов были использованы как прямые, так и косвенные подходы. В результате обнаружили ранее не известные химические свойства производных спиназарина, обуславливающие образование изохинолинохинонов при аминировании раствором аммиака. Эхинохром А в тех же условиях дал смесь эхинаминов А и В. В ходе поисков подходов к синтезу аминoаналога спинохрома Е была найдена эффективная конверсия эхинохрома А в бромпроизводное спинохрома D и аналогичная по эффективности конверсия 2,3-диметилового эфира эхинохрома в димерный продукт, имеющий бензо[*g*]хроменовый остов. Полученные данные открывают перспективы для реализации оригинальных синтезов целого ряда (поли)гидрокси- и аминo(поли)гидроксинафтазаринов.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационной работы явился синтез эхинаминов А, В и спинамина Е – метаболитов морских ежей *S. mirabilis*, *S. nudus* и *P. miliaris* для уточнения их структур, и аналогов для обеспечения биологических испытаний. Для достижения указанной цели необходимо решить следующие задачи: синтезировать ряд аминo(поли)гидроксинафтазаринов с предполагаемой структурой и сравнить их физико-химические параметры с параметрами природных продуктов, идентифицированных ранее; синтезировать аминoаналоги полигидроксинафтазаринов для последующего поиска их среди минорных компонентов в экстрактах морских ежей; изучить реакции 2-гидрокси-, 2,3-дигидрокси- и (поли)метоксинафтазаринов с раствором аммиака; изучить аминирование замещенных

нафтазаринов через присоединение к ним азотистоводородной кислоты и замещение атомов галогена азидогруппой в соответствующих галогенпроизводных; исследовать биологическую активность полученных соединений.

Основные положения, выносимые на защиту. Направление реакции (поли)метоксинафтазаринов с водным раствором аммиака определяется состоянием прототропного таутомерного равновесия субстратов и донорным влиянием метоксигрупп. Впервые синтезированы эхинамины А, В и спинамин Е – метаболиты морских ежей *S. mirabilis*, *S. nudus* и *P. miliaris*, 6-аминоаналог эхинохрома А, аминоксаноаналоги спинохрома D и этилморпаина. Эхинохром А в условиях фотохимического бромирования превращается в 7-бром-2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинон, удобный субстрат в синтезе спинамина Е. Производные 2,3-дигидрокси-нафтазарина в реакции с водным аммиаком превращаются в производные 5,8-дигидроксиизохинолино-1,3,4(2*H*)-триона, эхинохром А в этих условиях дает эхинамины А и В, метаболиты морского ежа *S. mirabilis*. Конечными продуктами конверсии 2-гидрокси-3-этилнафтазаринов в условиях фото-химического бромирования являются производные (2*S*,4*S*)-3,4-дигидро-6,9-дигидрокси-2,4-диметил-2*H*-бензо[*g*]хромен-5,10-диона. Некоторые полученные продукты обладают цитостатической активностью.

Научная новизна. Результатами исследований, имеющих научную новизну, являются: синтез эхинаминов А, В и спинамина Е – метаболитов морских ежей *S. mirabilis*, *S. nudus* и *P. miliaris*; синтез аминоксаноаналогов спинохрома D, этилморпаина и 6-аминоаналога эхинохрома; обнаружение новых особенностей реакции 2-гидрокси-, 2,3-дигидрокси- и (поли)метоксинафтазаринов с раствором аммиака; установление того, что замещение атомов галогена азидогруппой в соответствующих галогенпроизводных эффективнее, чем аминирование нафтазаринов через присоединение к ним азотистоводородной кислоты; обнаружение конверсии 3-алкил-2-гидрокси-нафтазаринов в замещенные бензо[*g*]хромендионы.

Практическая ценность работы. Знание точного строения вещества является залогом успеха корреляционного анализа структура – биологическая активность. С этой точки зрения синтез эхинаминов А, В и спинамина Е является практически значимым результатом. Этому критерию отвечает также синтез аминоксаноаналогов спинохрома D, этилморпаина и 6-аминоаналога эхинохрома А. Определенное практическое значение имеет изучение реакций аминирования 2-гидрокси-, 2,3-дигидрокси-, (поли)метокси- и 3-алкил-2-алкоксинафтазаринов. Несомненный синтетический и практически важный потенциал имеет обнаруженная в ходе выполнения диссертационной работы конверсия 3-алкил-2-гидрокси-нафтазаринов в производные бензо[*g*]хромендиона.

Апробация работы. Результаты исследований по теме диссертации были представлены в виде устных докладов на конференциях: 1st Far-

Eastern International Symposium on Life Sciences, Владивосток, Россия, 2–7 сентября 2008 г.; The 3rd International Symposium on Life Sciences, Владивосток, Россия, 4–8 сентября 2018 г.; а также в виде стендовых сообщений: на 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry” (ЕАНМ-2004), Новосибирск, Россия, 12–17 сентября 2004 г.; “IX Дальневосточной молодежной школе – конференции по актуальным проблемам химии и биологии”, МЭС ТИБОХ, Владивосток, 16–23 сентября 2005 г.; XIV Молодежной конференции по органической химии, Екатеринбург, 10–14 мая 2011 г.

Публикация результатов исследования. Основные результаты исследования опубликованы в 8 статьях в рекомендованных ВАК журналах и в 4 тезисах докладов на Всероссийских и Международных конференциях.

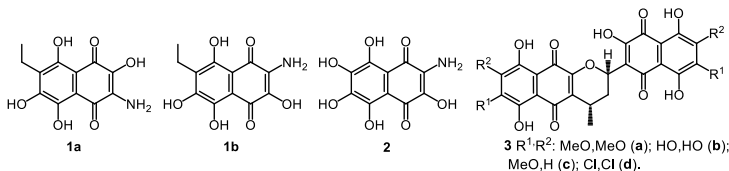
Структура диссертации. Диссертация изложена на 134 стр. машинописного текста, содержит 50 схем, 12 таблиц и состоит из Введения, Литературного обзора, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, Списка цитированной литературы (132 ссылки). Во Введении приводится обоснование актуальности исследования, сформулированы его цель и конечные результаты. Литературный обзор посвящен методам синтеза гидроксильрованных амино-1,4-нафтохинонов: прямым (алкил-, арил)аминированием 1,4-нафтохинонов, в том числе, галогенированных производных; реакцией субстратов с гидроксиламинами и с азотистоводородной кислотой; взаимодействием 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона и его производных с азидом натрия; аминогидроксильрованием производных 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона. Эти реакции являются важными методами модификации структуры производных 1,4-нафтохинона, в том числе, нафтазаринов, а также синтеза природных продуктов, обладающих практически значимыми свойствами.

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность и благодарность научному руководителю, д.х.н. Ануфриеву В.Ф. Автор благодарит сотрудников лаборатории физико-химических методов исследования: к.х.н., вед.н.с. Денисенко В.А. за съемку и интерпретацию ЯМР-спектров, к.ф.-м.н., вед.н.с., Глазунова В.П. за съемку и анализ ИК-спектров и оценку таутомерного состава исследуемых нафтазаринов, н.с. Моисеенко О.П. за съемку масс-спектров, н.с. Киселеву М.И., сотрудницу лаборатории химии ферментов, за определение биологической активности, к.х.н. Мищенко Н.П., сотрудницу лаборатории химии хиноидных соединений, за оказанную помощь в работе. Автор благодарит всех сотрудников лаборатории органического синтеза природных соединений ТИБОХ за поддержку и участие.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

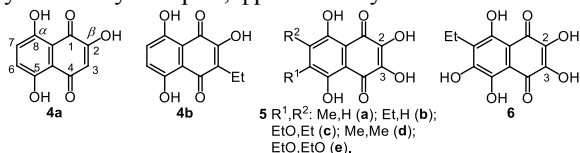
Настоящее исследование посвящено изучению аминирования 2-гидрокси-, 2,3-дигидрокси- и (поли)метоксинафтазаринов; установлению строения образующихся при этом продуктов. Результатом этой работы явился

синтез эхинаминов А (**1a**), В (**1b**) – метаболитов морского ежа *S. mirabilis* и спинамина Е (**2**) – метаболита морских ежей *S. nudus* и *P. miliaris*. Определенный синтетический и практический интерес представляет также обнаруженная в ходе выполнения работы конверсия 2-гидрокси-3-этилнафтазаринов в бензо[*g*]хромендионы типа **3** – соединения нового структурного класса.

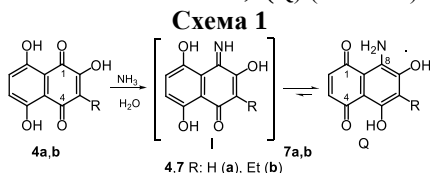


1. Реакции 2-гидрокси- и 2,3-дигидроксиафтазаринов с раствором аммиака

Изучены реакции 2-гидрокси- (**4a,b**) и 2,3-дигидроксиафтазаринов **5a-e** с водным раствором аммиака. Особый интерес представило изучение взаимодействия этого реагента с эхинохромом А (**6**), сочетающим в своей структуре, с учетом таутомерии, фрагменты указанных типов соединений.

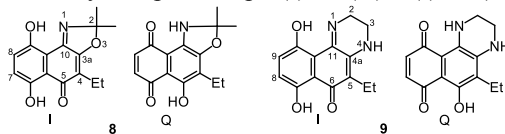


Обработка моногидроксиафтазаринов **4a** и **4b** 25%-ным водным раствором аммиака в каждом случае приводила к образованию, согласно данным ЯМР, единственного производного, в структуре которого присутствует аминогруппа и отсутствует одна из α -гидроксигрупп. Имея в виду литературную аналогию, можно предположить, что реакция **4a,b** с раствором аммиака протекает через соответствующие иминопроизводные **7a,b(I)**, в итоге давая 8-аминохиноны **7a,b(Q)** (Схема 1).



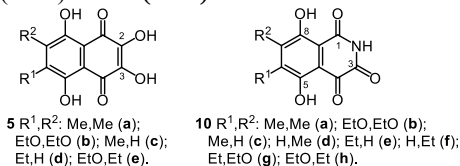
Квантово-химические расчеты показывают, что аминоюглоны **7a,b(Q)** имеют минимальную полную энергию Гиббса и, таким образом, таутомерные им хинонимины **7a,b(I)** являются энергетически менее выгодными. Прямым доказательством места положения аминогруппы в молекуле аминоюглона **7b** является образование нафто[1,2-*d*]оксазол(ди)она **8** при взаимодействии его с ацетоном в условиях кислотного катализа, и бензо[*f*]-хиноксалин(ди)она **9** – продукта взаимодействия гидроксиафтазарина **4b** с

раствором этилендиамина. Полученные соединения в растворе могут существовать в виде таутомерных пар **8(I)** и **8(Q)**, **9(I)** и **9(Q)**.



Расчеты полных энергий Гиббса (G) каждого соединения первой пары методом B3LYP/6-311G(d,p) согласуются с данными ЯМР ^1H и ^{13}C , которые показывают, что соединение **8** в CHCl_3 существует преимущественно в форме нафто[1,2- d]оксазолон **8(I)**. В спектре ЯМР ^{13}C (CDCl_3) соединения **8** наблюдается сигнал лишь одного карбонильного атома углерода (δ 190.3 м.д.). Величина G для иминоформы **8(I)** на 4.8 ккал/моль меньше, чем для аминокформы **8(Q)**. Оценка равновесного состояния пары **8(I)** и **8(Q)** через величины G дает соотношение их в смеси как 1000 : 1. Анализ двумерных ЯМР-спектров ^{13}C и ^1H показал, что соединение **9** в ДМСО существует преимущественно в форме бензо[f]хиноксалинона **9(I)**. В спектре ЯМР ^{13}C продукта **9** наблюдается сигнал одного карбонильного атома углерода (δ 178.9 м.д.), а в спектре ЯМР ^1H – один сигнал протона группы NH (δ 7.66 м.д.). Расчет методом MP2/6-311G(d,p) величин G для **9(Q)** и **9(I)** в CHCl_3 показал, что для **9(Q)** она на 1.886 ккал/моль больше, чем для **9(I)**. Таким образом, главной таутомерной формой соединения **9** является имин **9(I)** (96%), что хорошо согласуется с экспериментальными данными ЯМР ^{13}C .

Взаимодействие диметил- (**5a**) и диэтоксиспиназарина (**5b**) с $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре неожиданно привело к образованию изохинолинотринов **10a** (48%) и **10b** (23%).

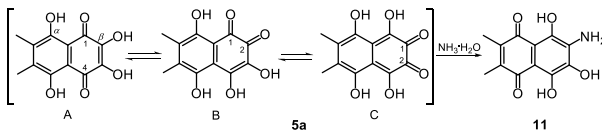


В ИК-спектрах соединений **10a,b**, кроме полос поглощения связанных ВМВС групп $\text{C}=\text{O}$ (ν 1601–1671 cm^{-1}), наблюдаются полосы поглощения свободных карбонильных групп (ν 1742–1744 cm^{-1}), а также полосы N-H (ν 3359 и 3358 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов на один сигнал атома углерода меньше, чем в спектрах исходных субстратов **5a,b**. В спектрах ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO}-d_6$) продуктов **10a,b** наблюдаются сигналы имидного атома азота (δ 166 и 165.8 м.д., соответственно). В масс-спектрах соединений **10a,b** пики $[\text{M}]^+$ имеют нечетные значения, что подтверждает наличие атома азота в их структурах. Окончательный вывод о строении продуктов сделан на основе результатов экспериментов НМВС.

При взаимодействии несимметричных по структуре метил- (**5c**), этил- (**5d**) и этилэтоксиспиназарина (**5e**) с $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ образовались соответствующие

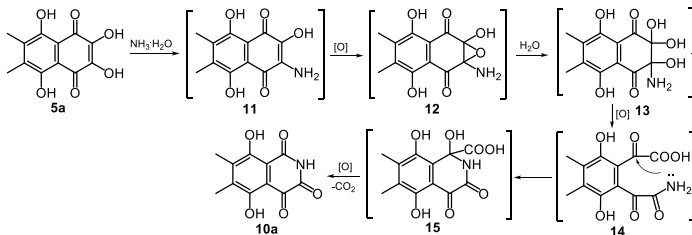
щие смеси изомерных изохинолинонтрионов **10c,d** ($\approx 1:1.5$), **10e,f** ($\approx 1:1.5$) и **10g,h** ($\approx 1:2.8$) (ЯМР ^1H). Полный анализ структур соединений в смесях **10c,d**, **10e,f** и **10g,h** стал возможен благодаря установлению строения индивидуальных изохинолинонтрионов **10a** и **10b**. Реакция субстратов **5a-e** с $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ предположительно протекает через раскрытие хиноидного цикла. Однако первой стадией взаимодействия спиназаринов, например, **5a**, с аммиаком является формальное замещение одной из β -гидроксигрупп аминогруппой.

Схема 2



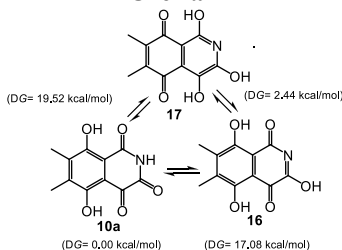
Такие реакции хорошо известны и протекают по карбонильным группам 1,2-хиноидных форм В-С субстратов типа **5a** по механизму присоединения-отщепления (Схема 2). На это указывает то, что в условиях реакции полупродукт **11** легко превращается в производное **10a** (Схема 3). Аминопроизводное **11** под действием кислорода воздуха предположительно окисляется, в данном случае, до 2-амино-3-гидрокси-2,3-эпоксинафтазарина **12**.

Схема 3

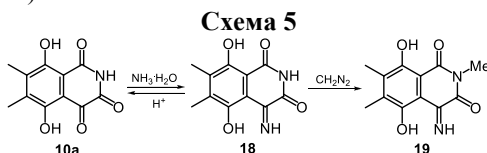


Дальнейшая конверсия **5a-e** $\rightarrow$ **10a-h**, на примере субстрата **5a**, предположительно протекает через окислительное расщепление гликоля **13**, образующегося при раскрытии эпоксидного цикла полупродукта **12**, циклизацию 2-оксо-2-фенилацетамида **14** и окислительное декарбоксилирование α -гидроксикислоты **15**.

Схема 4

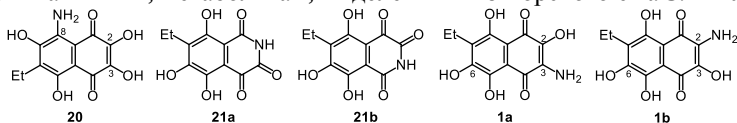


Квантово-химические расчеты показывают, что keto-енольное равновесие между **10a**, **16** и **17** практически целиком смещено в пользу изохинолинотриона **10a** (Схема 4). В реакционных смесях при конверсии **5a-e**→**10a-h** обнаруживаются лабильные соединения, которые при подкислении растворов или попытке их очистки на силикагеле (H^+ -форма) превращаются в конечные продукты **10a-h**. Анализ смеси, полученной при взаимодействии спиназарина **5a** с водным аммиаком, показывает, что соответствующий лабильный продукт может образовываться непосредственно при взаимодействии изохинолинотриона **10a** с реагентом. Для этого продукта предложена структура **18** на основании данных ЯМР 1H спектра, в котором наблюдается сигнал имидного протона (δ 8.44 м.д.) и сигнал протона иминогруппы (δ 7.21 м.д.) (Схема 5).



Метилирование производного **18** CH_2N_2 привело к продукту **19**. В спектре ЯМР 1H **19** наблюдаются сигналы протонов N-метильной и иминогруппы (δ 3.45 и 7.09 м.д.). В ИК-спектре продукта, в области ν_{NH} иминогруппы. Пик с m/z 248 $[M]^+$ (100%) в масс-спектре подтверждает его брутто-формулу. Окончательный вывод о строении продукта **19** сделан на основе результатов эксперимента НМВС.

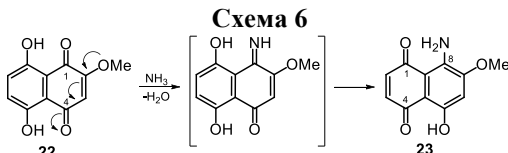
Молекула эхинохрома А (**6**) сочетает фрагменты 2-гидрокси- и 2,3-дигидрокси-нафтазарина. Поэтому можно ожидать, что продуктами его реакции с $NH_3 \cdot H_2O$ будет смесь 8-аминоглюна **20** и изомерных изохинолинотрионов **21a,b**. Эксперимент показал, что в результате этой реакции с выходом близким к количественному образуется смесь 3-амино-2,6-дигидрокси- (**1a**) и 2-амино-3,6-дигидрокси-7-этилнафтазарина (**1b**). Хроматографическими методами смесь была разделена, и каждый компонент охарактеризован. Полученные соединения оказались идентичными эхинаминам А и В, метаболитам, выделенным из морского ежа *S. mirabilis*.



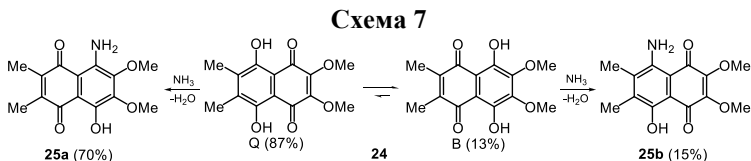
Из сравнения результатов реакций эхинохрома А (**6**) и его этоксипроизводного **5e** с $NH_3 \cdot H_2O$, с учетом предполагаемого механизма превращения спиназариев **5a-e** в изохинолинотрионы **10a-h** (Схема 3), можно сделать вывод, что наличие гидроксигруппы при С(6) субстрата **6** препятствует дальнейшей конверсии **1a,b**→**21a,b**, что может быть использовано для управления данной реакцией.

2. Реакции (поли)метоксинафтазаринов с раствором аммиака

Метоксигруппы 2-метоксинафтазаринов инактивирует группу СО при С(4), обеспечивая региоселективность аминирования субстратов в положение 1. Реакция 2-метоксинафтазарина (**22**) с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ привела к образованию 8-аминоюглона **23** с выходом близким к количественному (Схема 6).

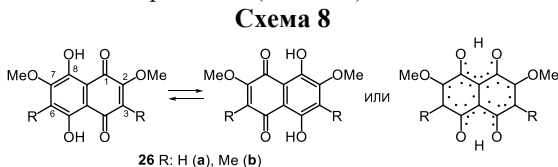


Теоретический расчет соотношения таутомеров 2,3-диметоксинафтазарина **24** в водной среде (**24(Q)** и **24(B)**) методом B3LYP/6-311(d) PCM показал, что таутомер **24(Q)** в смеси доминирует (87%). В полном соответствии с этим, субстрат **24** при взаимодействии с водным аммиаком дал смесь 8-аминоюглонов **25a** (70%) и **25b** (15%) (Схема 7). Таким образом, преобладание продукта **25a** в смеси указывает на определяющее влияние метоксигрупп на таутомерное равновесие **24(Q)** и **24(B)** в пользу первого.



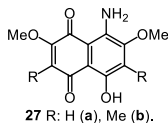
В ИК-спектрах соединений **25a,b** кроме полосы $\text{C}=\text{O}$ (ν 1520–1595 cm^{-1}) наблюдаются полосы поглощения метоксигрупп (ν 2858–2929 cm^{-1}) и валентных колебаний NH (ν 3305–3487 cm^{-1}). В спектре ЯМР ^1H **25a,b** наблюдаются сигналы протонов аминогруппы (δ 9.01 и 8.33 м.д.) и α -гидроксигруппы (δ 14.47 и 14.10 м.д.). Окончательный вывод о строении указанных продуктов сделан на основе результатов эксперимента НМВС.

Вследствие симметрии, обусловленной одинаковыми заместителями в хиноидной и ароматической частях 2,7-диметоксинафтазаринов **26a,b**, их таутомерное состояние вырождено (Схема 8).



Поэтому место вступления аминогруппы в нафтазариновое ядро в их реакциях с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ будет определяться исключительно электронодонорными свойствами заместителей при С-2(7) и С-3(6). Метоксигруппа является более сильным донором электронов по сравнению с атомом водорода

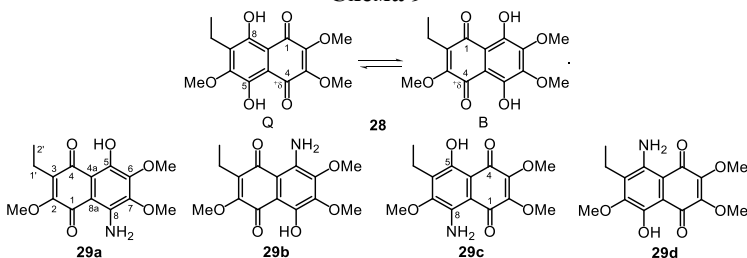
или метильной группой, что должно обеспечить вступление аминогруппы в положение 1(8).



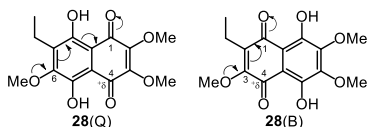
В соответствии с этим, субстраты **26a,b** предсказуемо реагировали с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ с образованием продуктов **27a** (76%) и **27b** (77%), соответственно. Структуры **27a,b** были установлены сравнительным анализом их ИК-, ЯМР¹H- и ¹³C-спектров, НМВС и спектров продуктов **25a,b**.

В продолжение этих исследований было изучено взаимодействие три-метилового эфира эхинохрома А (**28**) с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Соединение **28** в растворе может существовать в двух таутомерных 1,4-нафтохиноидных формах **28(Q)** и **28(B)** (Схема 9). Поэтому аминогруппа в результате реакции может вступать в положения 1, 4, 5 или 8 субстрата с образованием четырех изомерных аминюглонов **29a-d**.

Схема 9

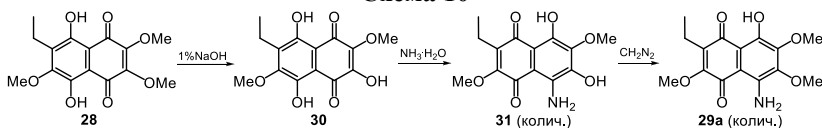


Исходя из результатов исследований, можно предположить, что в таутомерной смеси **28(Q)** и **28(B)**, таутомер **28(Q)** будет основным, так как влияние двух метоксигрупп на состояние равновесия сильнее, чем влияние MeO- и Et-групп. Электронодонорное влияние метоксигрупп при C(2,3) таутомера **28(Q)** на соответствующие группы CO при C(1,4) взаимно компенсируется, что придает исходу реакции неопределенность. Из реакционной смеси, полученной взаимодействием **28** с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, были выделены только два продукта. Согласно спектральным данным они являются смесью двух изомерных 8-аминоүглонов с явным преобладанием одного из них (77 и 13 %). На основании эксперимента НМВС доминирующему продукту реакции было приписано строение **29a**. По совместным корреляциям протона ¹H→¹³C сигналов гидроксигруппы и протонов метиленовой группы с сигналом карбонильного углерода C(4), определили положение гидроксигруппы при C(5) и положение этильного радикала. Следовательно, продукт **29a** является результатом реакции с таутомерной формой **28(Q)** по положению 4. Ориентантом является метоксигруппа при C(6), компенсирующая положительный заряд на карбонильной группе C(1).



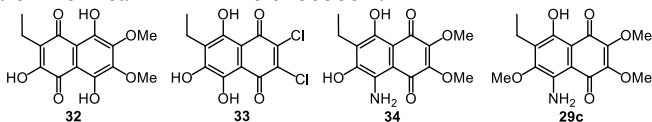
Второму продукту было приписано строение **29c** на основании эксперимента НМВС. Аминоюглон **29c** является результатом взаимодействия $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ по положению 4 таутомерной формы **28(B)**. Ориентантом реакции является метоксигруппа при C(3), компенсирующая положительный заряд на карбонильной группе C(1) указанного таумера. Структуры продуктов реакции были подтверждены химическими методами. С этой целью были синтезированы аминуюглоны, отвечающие строению **29a** и **29c**. Обработка триэфира **28** 1%-ным раствором NaOH дала смесь продуктов, из которой хроматографическими методами был выделен диэфир **30** (42%) (Схема 10).

Схема 10

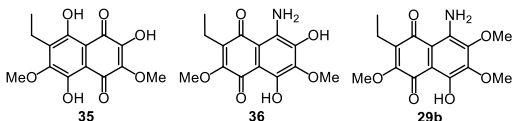


Структура диэфира **30** была подтверждена методами ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии с привлечением данных эксперимента НМВС. Аминирование 2-гидроксиафтазарина **30** в растворе $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ протекало региоспецифично с образованием аминогидроксиафтохинона **31**, метилирование которого привело к продукту **29a**.

Вторым продуктом гидролиза субстрата **28** явился гидроксиафтазарин **32** (42%). Положение его β -гидроксигруппы однозначно задается строением субстрата **33**, из которого он образуется под действием системы реагентов $\text{KF} \cdot \text{MeOH} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$. Последующие превращения **32** $\rightarrow$ **34** $\rightarrow$ **29c** были осуществлены описанным выше способом.



Кроме диэфиров **30** и **32**, из смеси продуктов, полученных при гидролизе субстрата **28**, с низким выходом был выделен гидроксиафтазарин **35** (6%). Его строение, как и строение диэфира **30**, было подтверждено методами ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии с привлечением данных эксперимента НМВС. Диэфир **35** через соответствующий аминогидроксиюглон **36** действием CH_2N_2 был превращен в продукт **29b**. В рассматриваемой реакционной смеси, полученной при взаимодействии **28** с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, синтезированный образец обнаружен не был (ЯМР ^1H).

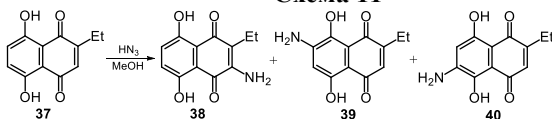


Таким образом, взаимодействие триэфира **28** с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ протекает по карбонильным группам при C(4) таутомеров Q и В, преимущественно по карбонильной группе таутомера Q. Ориентантом реакции является смежная с этильным радикалом метоксигруппа, снижающая электрофильность карбонильного атома углерода в положении 1 по сравнению с карбонилем в положении 4 таутомеров Q и В триэфира **28**.

3. Присоединение азотистоводородной кислоты к нафтазаринам

При взаимодействии этилнафтазарина (**37**) с азотистоводородной кислотой была получена смесь продуктов. Хроматографическими методами были выделены две фракции. Первая, согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии, представляла собой 3-амино-2-этилнафтазарин (**38**) (18%) (Схема 11).

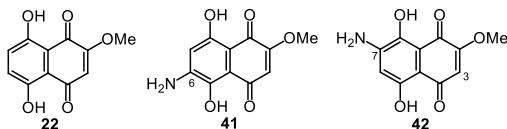
Схема 11



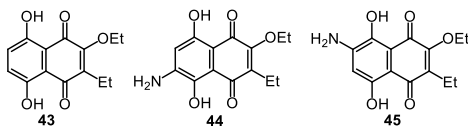
В ЯМР ^1H спектре продукта **38** наблюдаются сигналы протонов группы NH_2 (δ 5.15 м.д., уш.с, 2H). На ее положение при C(3) косвенно указывают сигналы протонов при C(6,7) (δ 7.17 и 7.22 м.д., каждый д, 1H, J 9.3 Гц). Пик с m/z 233 $[\text{M}]^+$ в масс-спектре соединения является основным (100%).

Вторая фракция является смесью двух продуктов. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов двух аминогрупп (δ 5.30 м.д., уш.с, 4H) и сигналы смежных с ними протонов (δ 5.95 и 5.94 м.д., каждый с, 1H). В ИК-спектре наблюдается поглощение NH (ν 3396 и 3516 cm^{-1}), что подтверждает наличие аминогрупп в структурах. Таким образом, вторая фракция является смесью изомерных 7-амино- (**39**) и 6-амино-2-этилнафтазарина (**40**).

В отличие от этилнафтазарина (**37**), нафтопурпурин (**4a**) не присоединяет азотистоводородную кислоту. Реакция метоксинафтазарина **22** с этим реагентом протекает в незамещенное ядро с образованием хроматографически неразделимой смеси изомерных моноаминонафтазарина **41** и **42** с низким выходом (12.6%). В ЯМР ^1H спектре смеси в области слабого поля наблюдаются четыре синглетных сигнала протонов α -гидроксигрупп (δ 12.73, 13.81 м.д. и δ 12.49, 13.47 м.д., соответственно) с попарно равной интегральной интенсивностью в соотношении 1.7:1, и сигналы протонов аминогрупп (δ 5.20 и 5.33 м.д., уш.с, каждый 2H).



Реакция этилтоксинафтазарина **43** с азотистоводородной кислотой приводит к образованию хроматографически трудноразделимой смеси изомеров **44** и **45** с выходом 71%.



Спектры ЯМР ^1H полученных продуктов полностью отвечают структурам **44** и **45**. Анализ интенсивностей сигналов протонов показал, что эти соединения в смеси находятся в соотношении 2:1.

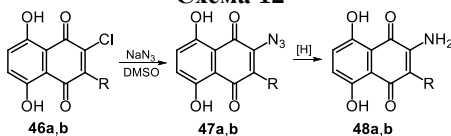
Таким образом, взаимодействие этил- (**37**) и метоксинафтазарина (**22**) с азотистоводородной кислотой протекает нерегиоселективно, образуя смеси соответствующих изомерных аминопроизводных **38,39,40** и **41,42**. В случае метоксинафтазарина **22** реакция протекает в незамещенное ядро, при этом положение 3 субстрата остается незатронутым. Тот факт, что диметилловый эфир момпаина (**26a**) не взаимодействует с аммиаком, подтверждает вышесказанное. В реакции этилтоксинафтазарина **43** с азотистоводородной кислотой (продукты **44** и **45**) наблюдается некоторая региоселективность.

4. Аминирование нафтазаринов реакцией нуклеофильного замещения атомов галогена азидом натрия

Реакция хлорнафтазарина **46a** с азидом натрия в ДМСО дала азидонафтазарин **47a** (Схема 12), который легко восстанавливался до соответствующего аминопроизводного **48a** (68%) азотистоводородной кислотой, образующейся при кислотной обработке реакционной смеси, содержащей избыток азиды натрия.

Нуклеофильное замещение атома хлора азидогруппой в 2-метокси-3-хлорнафтазарине **46b** действием азиды натрия в ДМСО с последующей обработкой реакционной смеси (подкисление) дало ожидаемый 2-амино-3-метоксинафтазарин **48b** с умеренным выходом (43%).

Схема 12

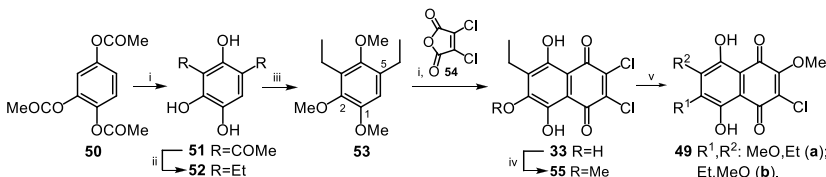


46,47,48 R: H (**a**), MeO (**b**).

5. Синтез эхинаминов А и В – метаболитов морского ежа *Scaphechinus mirabilis*

Рассмотренный в подразделе 4 подход был использован в синтезе эхинаминов А (**1a**) и В (**1b**). Необходимые для этого стартовые субстраты **49a,b** были получены из триацетоксибензола **50** согласно Схеме 13.

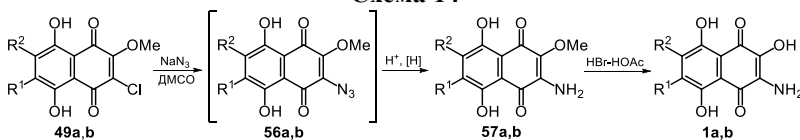
Схема 13



(i) $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$, 190°C ; (ii) Zn/Hg , HCl , $T_{\text{кип}}$; (iii) Me_2SO_4 , NaOH ; (iv) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, $T_{\text{кип}}$; (v) $\text{MeOH/CsF/Al}_2\text{O}_3$, $T_{\text{кип}}$.

Перегруппировка Фриса пирогаллола А (**50**) в расплаве $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$ дала диацетилпроизводное **51** с количественным выходом. Восстановление полупродукта **51** по Клемменсену привело к диэтилтригидроксибензолу **52** (80%), метилирование которого дало триметоксипроизводное **53** (85%). Циклоацилирование соединения **53** дихлормалеиновым ангидридом (**54**) дало дихлорнафтазарин **33** (59%). Метилирование гидроксинафтазарина **33** триметилортоформиатом дало соответствующий метиловый эфир **55**. Нуклеофильное замещение атомов хлора метоксигруппами в полупродукте **55** дало смесь 2,6-диметокси-3-хлор-7-этил- (**49a**) (50%) и 2,7-диметокси-3-хлор-6-этилнафтазарин (**49b**) (26%) с высоким суммарным выходом. Изомеры **49a,b** были разделены методом колоночной хроматографии. Структуры продуктов **49a,b** были подтверждены методами ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии и сравнением полученных данных с данными эталонных образцов.

Схема 14

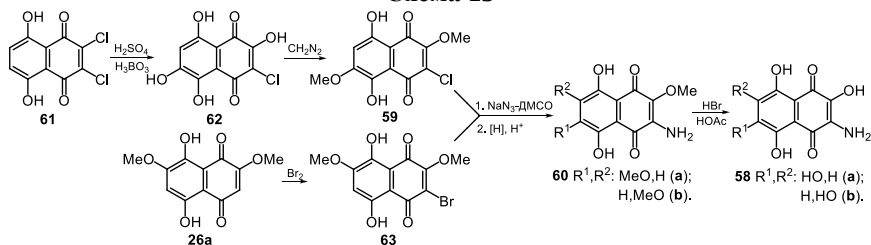


49,56,57 R^1, R^2 : MeO, Et (a); Et, MeO (b). **1** R^1, R^2 : HO, Et (a); Et, HO (b).

Аминирование диметоксинафтазарин (**49a,b**) через замещение атомов хлора азидогруппой (соединения **56a,b**) с последующим её восстановлением в процессе обработки реакционных смесей привело к образованию соответствующих аминопроизводных **57a,b** (Схема 14). Деметилирование полупродуктов **57a,b** под действием смеси HBr-HOAc дало ожидаемые аминогидроксинафтазарин **1a,b**. Синтезированные соединения **1a** и **1b** оказались полностью идентичными эхинаминам А и В, выделенным ранее из морского ежа *S. mirabilis*.

Тот же подход был использован в синтезе аминоканалогов спинохрома D **58a,b**. Эти пигменты могут присутствовать в качестве минорных компонентов в морских ежах, как и аминоканалоги эхинохрома А (эхинамины А, В) и 2,3,6,7-тетрагидроксинафтазарина (спинохрома Е), недавно обнаруженные в экстрактах. Необходимый для конверсии **59**→**60a**→**58a** субстрат **59** (Схема 15) был получен окислением дихлорнафтазарина **61** серной кислотой с последующим метилированием образовавшегося дигидроксинафтазарина **62** диазометаном. Соединение **63**, необходимое для конверсии **63**→**60b**→**58b**, было получено прямым бромированием диметилового эфира момпаина **26a**.

Схема 15

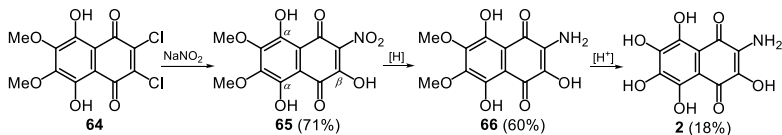


Полученные в результате этих превращений полупродукты **59** и **63** при действии NaN_3 в ДМСО с последующим восстановлением соответствующих азидопроизводных дали аминоканалогинафтазарин **60a,b** с низкими выходами (15 и 29%, соответственно). Конверсии **60a,b**→**58a,b** протекали более эффективно с выходами 66 и 48%, соответственно.

6. Синтез спинамина Е – метаболита морских ежей *Strongylocentrotus nudus* и *Psammechinus miliaris*

Для окончательного решения вопроса о строении метаболита формулы $C_{10}H_7O_7N$, обнаруженного в морских ежах *S. nudus* и *P. miliaris*, осуществлен синтез аминоканалогинафтазарина **2**. Реализованы два подхода к его синтезу. В первом из них стартовым субстратом явился диметоксидихлорнафтазарин **64**, который легко превращался в β -гидроксинитропроизводное **65** под действием $NaNO_2$ (Схема 16). Восстановление нитропроизводного **65** $NaSH$ с последующим гидролизом образовавшегося полупродукта **66** под действием 48% HBr дало ожидаемый продукт **2**.

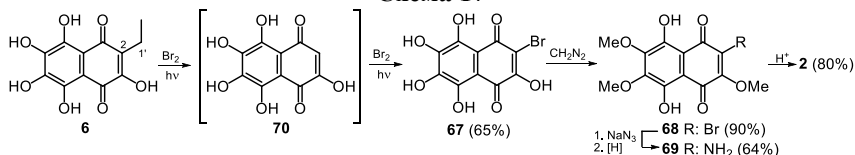
Схема 16



Второй подход к аминоканалогинафтазарину **2** базируется на необычной конверсии эхинохрома (**6**) в бромпроизводное спинохрома D **67** в условиях фотохимического бромирования (Схема 17). В ходе этой реакции происхо-

дит отщепление этильного радикала. Метилирование полупродукта **67** действием CH_2N_2 даёт триметильный эфир **68**. Как и в случае субстратов **49a,b**, рассмотренных в подразделе 5, метоксибромпроизводное **68** легко превращается в аминометоксинафтазарин **69** через замещение атома брома азидогруппой при действии избытка NaN_3 в ДМСО с последующим её восстановлением. Деметилирование полупродукта **69** 48% HBr дало ожидаемый аминогидроксинафтазарин **2**.

Схема 17

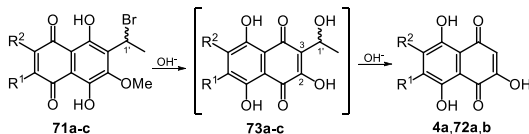


Спинохром D (**70**), вероятно, является промежуточным продуктом в конверсии **6**→**67**. Хотя в реакционной смеси он не был обнаружен, в результате реакции фотохимического бромирования сам спинохром D (**70**) превращается в продукт **67** с высоким выходом (75%) (Схема 17).

Время хроматографического удерживания продукта **2** согласуется с временем удерживания метаболита морских ежей *S. nudus* и *P. miliaris*. УФ-спектр (EtOH) продукта **2** имеет интенсивную полосу при λ 275 нм и менее интенсивные при λ 377 и 477 нм, которые совпадают с полосами определенными для аминогидроксинафтазарина $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_7\text{N}$, выделенного из указанных объектов. В ЯМР ^1H спектре соединения **2** наблюдается сигнал (δ 5.97 м.д., 2H) протонов первичной аминогруппы.

7. Конверсия 3-алкил-2-гидроксинафтазаринов в производные бензо[*g*]хромендиона

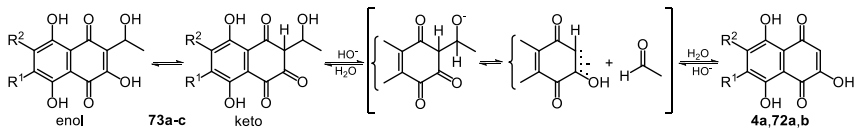
Схема 18



71, 73 R^1, R^2 : H, H (a); MeO, H (b); MeO, MeO (c). 4a R^1, R^2 : H, H; 72 R^1, R^2 : MeO, H (a); MeO, MeO (b).

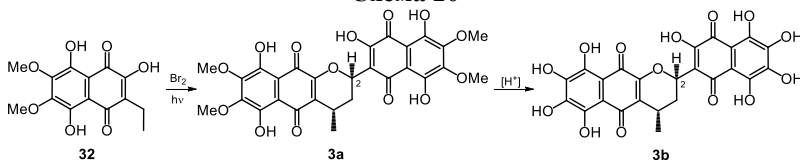
Механизм конверсии эхинохрома А (**6**) в тригидроксибромнафтазарин **67** в условиях фотохимического бромирования не изучался. Однако известны похожие конверсии производных (1'-бромэтил)метоксинафтазарина **71a-c** в условиях бромирования (Br_2 , $h\nu$) в соответствующие производные гидроксинафтазарина **4a**, **72a,b** (Схема 18). Реакция протекает через 1',2-дигидрокси-3-этилнафтазарины **73a-c**, образующиеся из соответствующих бромпроизводных **71a-c** в основных условиях по механизму ретроальдольного распада кетоформы интермедиатов **73a-c** (Схема 19).

Схема 19



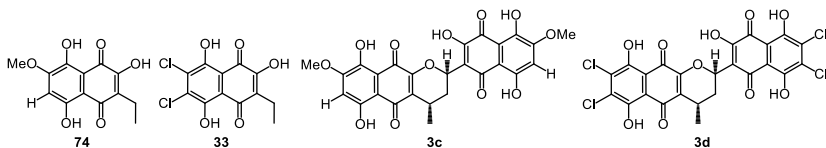
Отличие этой реакции от конверсии **6**→**67** состоит в том, что она протекает в основной среде, а обсуждавшаяся выше – в кислотной. Последнее обстоятельство, видимо, является причиной ненаблюдавшегося ранее превращения производных 2-гидрокси-3-этилнафтазарина. Фотохимическое бромирование диметилового эфира эхинохрома **32** в CCl_4 при интенсивном облучении светом ($h\nu$) приводило к смесям продуктов, в которых 2-нафто-хинонилбензо[*g*]хромендион **3a** был главным (50-80%) (Схема 20).

Схема 20



Вывод о строении продукта **3a** был сделан на основе данных масс-спектрометрии, ИК-, УФ-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и результатов эксперимента НМВС. Стереохимия асимметрических центров в молекуле **3a** однозначно определяется анализом данных его спектра ЯМР ^1H . Сигнал Н(2) в ЯМР ^1H спектре соединения **3a** проявляется при δ 5.78 м.д. (д.д, J 2.8 и 12.3 Гц). Наличие большой константы указывает на его аксиальную ориентацию. Сигнал Н(3)_e при селективном подавлении сигнала Н(2) проявляется при δ 1.88 м.д. (д.д, J_1 1.5, J_2 14.0 Гц), а Н(3)_a – при δ 2.61 м.д. (д.д, J_1 5.2, J_2 14.0 Гц). 1,3-*Цис*-диаксиальное расположение Н(2) и Ме-группы при С(4) соединения **3a** подтверждается наличием ЯЭО между их сигналами в спектре ЯМР ^1H . Гидролиз бензо[*g*]хромендиона **3a** дал продукт **3b**, который формально является димером эхинохрома А (**6**).

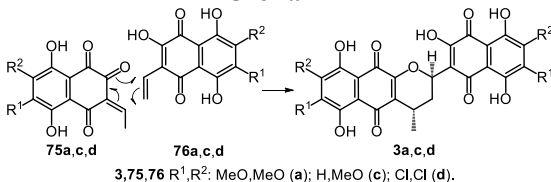
Кристазарин (**74**) и дихлорнафтазарин **33** в описанных условиях дали соответствующие бензо[*g*]хромендионы **3c** и **3d** с выходами 78 и 73%, соответственно. Как и в случае продуктов **3a,b**, структуры димеров **3c,d** установлены на основании данных масс-спектрометрии, ИК-, УФ-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.



Стереохимию асимметрических центров в молекулах **3c,d** определили анализом данных их спектров ЯМР ^1H . Бензо[*g*]хромендион **3d** оказался во всех отношениях идентичным продукту, полученному ранее реакцией гидроксидихлорнафтазарина **33** с ацетальдегидом в условиях кислотного катализа.

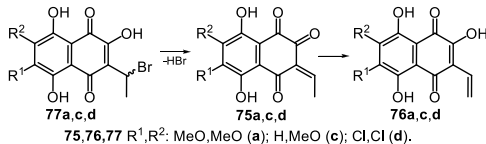
Вероятнее всего, бензо[*g*]хромендионы **3a,c,d** являются продуктами конденсации Дильса-Альдера гетеродиенов **75a,c,d** с соответствующими винилнафтазаринами **76a,c,d** (Схема 21).

Схема 21



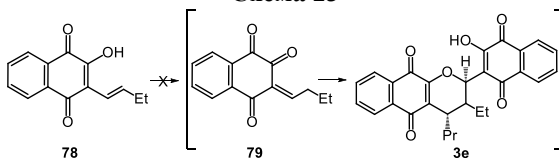
В свою очередь, еноны **75a,c,d** образуются из соответствующих продуктов бромирования **77a,c,d**, которые перегруппировываются в более стабильные алкенилнафтазарины **76a,c,d** (Схема 22).

Схема 22

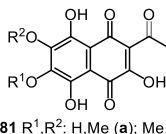
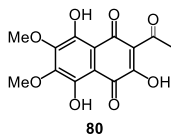


Конверсия **75a,c,d**→**76a,c,d** является примером необратимой в рассматриваемых условиях keto-енольной реакции. На это указывает эксперимент, в котором алкенилгидроксихинон **78** в этих условиях не превращается в енон **79** и, как следствие, в бихинон **3e** (Схема 23).

Схема 23



В условиях описанной выше реакции бромирования диметилового эфира **32** наряду с биснафтазаринном **3a** наблюдалось образование диметилового эфира спинохрома С **80** (19–30%). При нагревании диэфира **80** в 48% НВг образуется смесь монометильных эфиров спинохрома С **81a** (62%) и **81b** (20%). Дальнейшее нагревание смеси приводило к спинохрому С (**81c**, 40%) и спинохрому D (**70**, 40%).

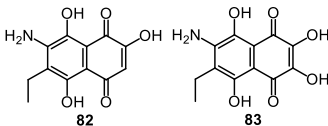


Из смесей, полученных в условиях димеризации **32, 74, 33** → **3a, c, d**, выделить промежуточно образующиеся полупродукты **77a, c, d** не удалось. В то же время на примере субстрата **32** было показано, что в условиях бромирования соответствующее 1'-бромпроизводное **77a** является основным продуктом (70%). Однако этот продукт является достаточно лабильным и при хранении димеризуется в бензо[*g*]хромендион **3a**. Щелочной гидролиз соединения **77a** приводит к диметилвому эфиру спинохрома **D 72b** (90%).

Таким образом, 1'-бромпроизводные типа **77a, c, d** являются скрытой формой соответствующих гетеродиенов, что открывает определенные перспективы для синтеза как продуктов диеновой конденсации с другими алкенилнафтазаринами с выходом на несимметричные димеры, так и с другими диенофилами. С другой стороны, щелочной гидролиз продуктов этого типа открывает путь к получению малодоступных частично метилированных производных (поли)гидроксинафтазарина.

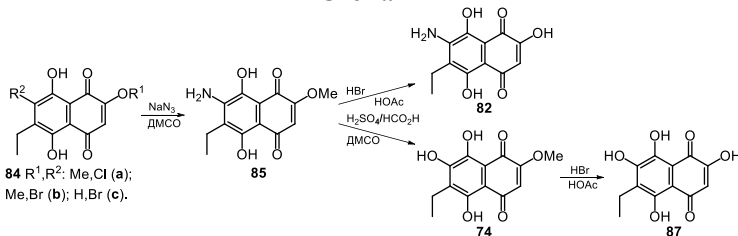
8. Синтез аминоканалогов некоторых метаболитов морских ежей

С целью расширения коллекции аминоканалогам спинохромов были синтезированы аминоканалогам этилмолпаина **82** и эхинохрома **83**.



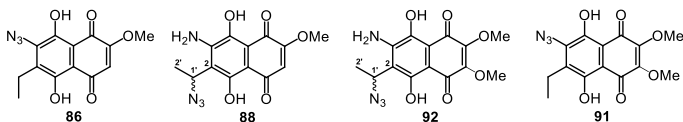
Стартовыми субстратами в синтезе аминоканалогам гидроксинафтазарина **82** явились галоидированные производные метоксиэтилнафтазарина **84a** и **84b**, полученного из гидроксипроизводного **84c** обработкой CH_2N_2 в Et_2O (Схема 24). Нуклеофильное замещение атомов галогена азидогруппой в субстратах **84a, b** под действием избытка NaN_3 в ДМСО с последующей обработкой водой дало аминоканалогам **85** с умеренным выходом.

Схема 24



Гидролиз аминоканалогам нафтазарина **85** смесью конц. HBr - HOAc дал аминоканалог этилмолпаина **82**. В спектре ЯМР ^1H продукта **82**

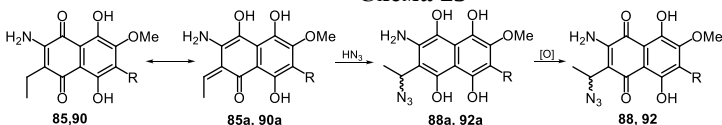
наблюдаются сигналы протонов группы NH_2 (δ 6.89 м.д., уш.с., 2H) и β -OH (δ 6.53 м.д., уш.с., 1H). В ИК-спектре **82** полосы поглощения при ν 3529 и 3428 см^{-1} относятся к валентным колебаниям NH_2 группы. Гидролиз аминокислоты **85** смесью H_2SO_4 - HCOOH в ДМСО привел к кристазарину (**74**), метаболиту лишайника *Cladonia cristatella*, который при действии конц. HBr - HOAc дал этилморпан (**87**) (Схема 24), природный пигмент, выделенный из морского ежа *Echinothrix diadema*. При взаимодействии галогенпроизводных **84a,b** с избытком NaN_3 в ДМСО кроме целевого аминокислоты **85** и азидонафтазарина **86** из реакционной смеси было выделено 1'-азидоэтилпроизводное **88**.



В ИК-спектре продукта **88** кроме полос группы NH_2 (ν 3485 и 3372 см^{-1}) наблюдается полоса поглощения N_3 группы (ν 2114 см^{-1}). В спектре ЯМР ^1H продукта наблюдается сигнал протонов аминогруппы (δ 5.93 м.д., уш.с., 2H) и протона $\text{H}(1')$ (δ 5.45 м.д., к, 1H, J 7.2). Последний совместно с сигналом атома углерода $\text{C}(1')$ (δ 54 м.д.) в спектре ЯМР ^{13}C указывают на положение азидогруппы в структуре.

Продукт **88**, вероятно, образуется при взаимодействии HN_3 с хинон-метидом **85a**, возникшим из соединения **85**. Полученный тетрагидроксинафталин **88a** превращается в конечный продукт **88** при окислении кислородом воздуха (Схема 25).

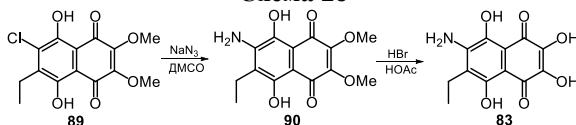
Схема 25



85,85a,88a,88 R: H; 90,90a,92a,92 R: OMe

Стартовым субстратом в синтезе аминокислоты **83** явилось хлорпроизводное **89** (Схема 26). В соответствии с описанными выше реакциями, субстрат **89** под действием NaN_3 в ДМСО дал полупродукт **90**, который при действии смеси конц. HBr - HOAc превратился в продукт **83**.

Схема 26



Изомерный эхинаминам А (**1a**) и В (**1b**) продукт **83** оказался лабильным соединением. Попытки обнаружения его в экстрактах морских ежей не

увенчались успехом. Возможно, это связано и с указанным свойством этого соединения.

8. Биологическая активность некоторых синтезированных соединений

Известно, что эхинамины А (**1a**), В (**1b**) и спинамин Е (**2**) обладают высокой антиоксидантной активностью. Для соединений **67**, **3a,c,d**, была изучена цитотоксическая активность и влияние на процесс оплодотворения морского ежа *S. intermedius*. Показано, что соединение **67** обладает выраженным цитотоксическим действием, которое останавливает деление яйцеклеток уже на стадии одного blastomera. Кроме того, на ранних стадиях развития эффективная доза (IC_{50}) этого соединения в 3.5 раза меньше, чем у **3a,c,d**, а IC_{50} , в 5–12 раз ниже (Таблица 1).

Таблица 1. Цитотоксическое действие соединений **67,3a,c,d**

Соединение	МЭД, мкг/мл		IC_{50} , мкг/мл	контроль мкг/мл
	1 blastomere	1–32 blastomeres		
67	200±50	70±20	18.5±8	10±0.5
3a	>260	250±10	225±15	100±25
3c	-	>125	100±25	60±15
3d	-	>250	200±50	100±25

Производные нафтазарина **67**, **3a,c,d** оказывали ингибирующее действие на процесс оплодотворения (Таблица 2).

Таблица 2. Концентрации (C) соединений **67,3a,c,d**, оказывающие влияние на оплодотворение морского ежа *S. intermedius*

Соединение	Сперма			Яйцеклетки		
	МЭД мкг/мл	IC_{50} мкг/мл	IC_{100} мкг/мл	МЭД мкг/мл	IC_{50} мкг/мл	IC_{100} мкг/мл
67	$0.05 < C \leq 0.1$	$0.1 < C \leq 0.5$	$C > 10$	$7.5 < C \leq 10$	$C > 10$	$C > 10$
3a	$30 < C \leq 40$	$40 < C \leq 50$	$C > 100$	$40 < C \leq 50$	$100 < C \leq 150$	$C > 100$
3c	$5 < C \leq 10$	$10 < C \leq 25$	$C > 150$	$150 < C \leq 200$	$C > 200$	$C > 200$
3d	$1 < C \leq 2.5$	$1 < C \leq 2.5$	$C > 30$	$20 < C \leq 30$	$50 < C \leq 100$	$C > 100$

Как было обнаружено, соединения **67**, **3a,c,d** после добавления их к спермиям действовали в более низких концентрациях, чем в случае добавления их к неоплодотворённым яйцеклеткам. Из представленных производных соединение **67**, обладающее наиболее высокой цитотоксической активностью, влияло на процесс оплодотворения в более низких дозах.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что направление реакции 5,8-дигидрокси-(поли)метокси-1,4-нафтохинонов с водным раствором аммиака определяется состоянием прототропного равновесия компонентов смеси и донорным влиянием метоксигрупп.

2. Впервые синтезированы 3-амино-2,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон (эхинамин А) и 2-амино-3,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон (эхинамин В) – метаболиты морского ежа *Scaphechinus mirabilis*, 6-аминоаналог эхинохрома, аминоканалоги спинохрома D и этилмомпаина.
3. Впервые синтезирован 2-амино-3,5,6,7,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинон (спинамин Е), метаболит морских ежей *Strongylocentrotus nudus* и *Psammechinus miliaris*. Ключевой стадией в синтезах (п.п. 2,3) явилась реакция замещения атомов галогена на азидогруппу в соответствующих производных.
4. Впервые обнаружена конверсия 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома А) в 7-бром-2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинон, удобный субстрат в синтезе спинамина Е.
5. Установлено, что конечными продуктами конверсии 2-гидрокси-3-этил-нафтазаринов в условиях фотохимического бромирования являются производные (2S,4S)-3,4-дигидро-6,9-дигидрокси-2,4-диметил-2H-бензо[g]хромен-5,10-диона.
6. Установлено, что 6(7)-(ди)алкил- и 6(7)-(ди)алкоксипроизводные 2,3-дигидрокси-нафтазарина при обработке водным аммиаком дают производные 5,8-дигидроксиизохинолино-1,3,4(2H)-триона. В тех же условиях эхинохром А конвертирует в эхинамины А и В.
7. Установлено, что 7-бром-2,3,6-тригидрокси-нафтазарин является активным цитостатиком и в низких дозах ингибирует оплодотворение морских ежей.

Список статей, опубликованных по теме диссертации

1. Глазунов В.П., Чижова А.Я., Шестак О.П., Сопельняк Г.И., Ануфриев В.Ф. Химия производных нафтазарина. Сообщение 8. Установление строения замещенных 2-гидрокси-6(7)-метоксинафтазаринов и 7(8)-гидрокси-пиронафтазаринов методом ИК-спектроскопии // *Изв. АН, Сер. хим.* 2001. № 1. С. 98 – 103.
2. Pokhilo N.D., Shuvalova M.I., Lebedko M.V., Sopelnyak G.I., Yakubovskaya A.Ya., Mischenko N.P., Fedoreyev S.A., Anufriev V.Ph. Synthesis of echinamines A and B, the first aminated hydroxynaphthazarins produced by the sea urchin *Scaphechinus mirabilis* and its analogues // *J. Nat. Prod.* 2006. No 8. P. 1125 – 1129.
3. Мельман Г.И. (Сопельняк), Мищенко Н.П., Денисенко В.А., Бердышев Д.В., Глазунов В.П., Ануфриев В.Ф. Аминирование 2-гидрокси- и 2,3-дигидрокси-нафтазаринов. Синтез эхинаминов А и В, метаболитов морского ежа *Scaphechinus mirabilis* // *Журн. орган. химии.* 2009. Т. 45. Вып. 1. С. 44 – 50.

4. Мельман Г.И., Денисенко В.А., Ануфриев В.Ф. Взаимодействие триметилового эфира эхинохрома с водным раствором аммиака. // *Изв. АН, Сер. хим.* 2010. № 9. С. 1734 – 1738.
5. Борисова К.Л., Мельман Г.И., Денисенко В.А., Глазунов В.П., Ануфриев В.Ф. Конверсия 2,3-дигидроксиафтазаринов в производные изохинолин-1,3,4(2*H*)-триона // *Изв. АН, Сер. хим.* 2012. № 3. С. 613 – 619.
6. Melman G.I., Borisova K.L., Pokhilo N.D., Makhankov V.V., Anufriev V.Ph. Unexpected conversion of echinochrome to brominated spinochrome D. Synthesis of 2-amino-3,6,7-trihydroxynaphthazarin produced by the sea urchins *Strongylocentrotus nudus* and *Psammechinus miliaris* // *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. No 8. P. 736 – 738.
7. Melman G.I., Pokhilo N.D., Atopkina L.N., Denisenko V.A., Anufriev V.Ph. Synthesis of polyhydroxylated aminonaphthazarins related to natural pigments // *Nat. Prod. Commun.* 2018. V. 13, No 2. P. 181 – 184.
8. Melman G.I., Novikov V.L., Denisenko V.A., Glazunov V.P., Anufriev V.Ph. Reactions of polyhydroxynaphthazarins and their methyl ethers with aqueous ammonia // *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук.* 2018. № S6 (202). С. 59 – 61.