

С. В. Василюк, Н. Я. Монька, Г. Б. Шиян,
Д. Б. Баранович, Г. М. Хоміцька
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ АМІНОТІОСУЛЬФОЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 5,8-ХІНОЛІНХІНОНУ

© Василюк С. В., Монька Н. Я., Шиян Г. Б., Баранович Д. Б., Хоміцька Г. М., 2015

Проведено амінування 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону. Розроблено метод розділення одержаних ізомерних амінохлоро-5,8-хінолінхінонів. Досліджено нуклеофільне заміщення галогену в амінопохідних 7-хлоро-5,8-хінолінхінону солями тіосульфокислот. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу синтезованих тіосульфоестерів, виявлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: солі тіосульфокислот, тіосульфоестери, 5,8-хінолінхінон, віртуальний фармакологічний скринінг.

The amination of 6,7-dichlor-5,8-quinolinquinone has been conducted. The method of separation of obtained isomeric aminochlor-5,8-quinolinquinones has been elaborated. The nucleophilic substitution of halogens in aminoderivatives of 7-chlor-5,8-quinolinquinone with salts of thiosulfonic acids have been studied. The predicted search of biological activity of synthesized compounds with the usage of computerized program PASS has been performed. On the basis of information of virtual pharmacological screening of the thiosulfoesters the perspective directions of their experimental biological researches have been found out.

Key words: salts of thiosulfonic acids, thiosulfoesters, 5,8-quinolinquinone, virtual pharmacological screening.

Постановка проблеми. Комбінаторна хімія разом з високоефективним скринінгом є могутнім інструментом для результативності процесу створення ліків. Синтез комбінаторних бібліотек, що ґрунтуються на так званих “привілейованих структурах”, сконцентрував особливу увагу, оскільки ці структури здатні забезпечити могутні і селективні ліганди для різноманітних біологічних цілей. З цього погляду значним є інтерес до похідних 5,8-хінолінхінону у зв'язку з високим індексом їх біологічної активності [1–3].

Відомо, що 6-аніліно-5,8-хінолінхінон і його похідні є перспективними сполуками для запобігання пухлинному росту. Дослідники Мюнхенського інституту біохімії показали, що ці сполуки індують клітинне старіння, але не стимулюють пошкодження ДНК [4]. Вони також встановили, що 6-аніліно-5,8-хінолінхінон інгібує ріст злжакісних пухлин (меланома, рак грудей), а індукване ним припинення розмноження перетворюється на апоптоз [4].

Крім того, 5,8-хінолінхіноновий фрагмент є субструктурним елементом антибіотика стрептонігрину, що є метаболітом *Streptomyces flocculus* і належить до групи антипухлинних антибіотиків, серед яких є мітоміцин С, порфіроміцин, антінорміцин, ріфаміцин і гелданаміцин, які також місять амінохінонний фрагмент [5, 6].

Стрептонігрин – один з найефективніших агентів при лікуванні раку, включаючи лімфоми, меланоми, рак молочної залози тощо [7]. На додаток до антипухлинної дії стрептонігрин проявляє широкий спектр антибактеріальної активності [8], а також противірусну активність *in vitro* та *in vivo* [9]. Проте клінічному використанню цього препарату перешкоджає його висока токсичність [10, 11].

Оскільки органосульфуровмісні сполуки, зокрема тіосульфонати як джерело сульфуру беруть участь у детоксикації канцерогенів, а також стимулюють неспецифічний імунітет [12], то поєднання хінолінхінонового фрагменту з тіосульфонатним відкриває перспективи для створення менш токсичних, але однаково дієвих аналогів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Перспективним вихідним реагентом для синтезу 5,8-хінолінхінонових похідних, з огляду його високої реакційної здатності, є 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінон. Шельгамер та Петерсен дослідили хімічні властивості 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону [13]. Відомо, що у реакціях дигалогенопохідних 5,8-хінолінхінону з алифатичними амінами, з лугами, з ацетатами заміщується лише один атом галогену у більш реакційноздатному 6-му положенні [14]. При дії сульфіді натрію на 6,7-дихлоро- і 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінони дуже легко відбувається обмін галогену на меркаптогрупу, у випадку останнього навіть без попереднього ацилювання аміногрупи. З алкоголями 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінон утворює диалкоксіпохідні [15]. У попередній нашій роботі описано синтез естерів тіосульфокислот взаємодією 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону з солями тіосульфокислот [16]. Беручи до уваги те, що передумовою для *in vivo* антипухлинної дії стрептонігрину є активація амінохінолінхінонної частинки через семіхінон-металевий комплекс [5], то у пошуку нових біологічно активних структур перспективним є синтез 6(7)-аміно-5,8-хінолінхінонів з тіосульфонатними фрагментами.

Мета роботи – дослідити особливості перебігу реакції амінування 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону, синтезувати амінотіосульфозаміщені похідні 5,8-хінолінхінону та здійснити прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів.

Експериментальна частина. ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі “Varian VXR-300”, (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

5-Нітрозо-8-оксихінолін (2). До розчину 29 г 8-оксихіноліну (1) в 400 мл води і 75 мл концентрованої соляної кислоти, охолодженого до 0–4 °С при енергійному перемішуванні, протягом 1 години додають порціями розчин 15 г нітриту натрію в 100 мл води. Розчин витримують 12 годин при температурі в межах 0–4 °С, осад, що випав, фільтрують і промивають холодною водою. Продукт сушать. Вихід 40 г (93 %) з Т. топл. 178 °С.

Знайдено, %: С 61,84; Н 3,90; N 15,82. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

Обчислено, %: С 62,07; Н 3,47; N 16,08.

5-Аміно-8-оксихінолін (3). До розчину 103,6 г хлориду олова (II) в 400 мл концентрованої соляної кислоти при постійному перемішуванні додавали порціями 40 г 5-нітрозо-8-оксихінолін (2), при температурі реакційної суміші не вище 10 °С і витримували при цій температурі протягом 3–5 годин. Після цього розчин фільтрували, осад промивали 10 % розчином соляної кислоти. Вихід продукту реакції 37,8 г (75 %) з Т. топл. 250 °С.

Знайдено, %: С 41,23; Н 3,98; N 11,02. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$

Обчислено, %: С 41,85; Н 3,90; N 10,85.

6,7-Дихлоро-5,8-хінолінхінон (4). 37,8 г 5-аміно-8-оксихінолін (3) розчиняли в 340 г (294 мл) концентрованої соляної кислоти, нагріваючи до 60 °С. Відтак, до отриманого розчину протягом 40 хвилин додавали розчин 18,9 г калій хлорату в 84 мл води. У міру додавання хлорату розчин змінює колір з червоного на солом'яний, і випадає світло-кремовий осад 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону. Перемішування при 50–60 °С проводили ще 0,5 години, після чого реакційну масу виливали в 4 л води із льодом, утворений осад 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону відфільтровували, промивали холодною водою, невеликою кількістю 40 % охолодженого спирту. Продукт реакції кристалізували зі спирту. Вихід 59,6 г (88,5 %). Т. топл. 216–218 °С.

Знайдено, %: С 48,59; Н 1,52; Cl 30,99; N 6,21. C₉H₃Cl₂NO₂

Обчислено, %: С 47,9; Н 1,33; Cl 31,09; N 6,14.

Амінування 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону. До суспензії 100 г (0,4385 моль) 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону в 1000 мл етанолу, нагрітої до кипіння, додавали 100 мл концентрованого розчину амоніаку і протягом 2 год через реакційну масу пропускали газоподібний амоніак. Після 1 год витримки при температурі кипіння реакційну масу охолоджували. Кристали червоного осаду, який випав, відфільтровували, промивали гарячою водою, спиртом, сушили при температурі 120 °С. Вихід 78 г (85 %) з Т. топл. 294–296 °С.

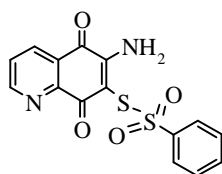
Отриману суміш ізомерів амінохлорпохідних 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону розділяли (за рахунок різної основності аміногрупи у 6 та 7 положенні) кислотньо-основним фракціонуванням.

Вихід 7-аміно-6-хлоро-5,8-хінолінхінону (**5**) 33 %, Т. топл. 333 °С.

Вихід 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону (**7**) 42 %. Т. топл. 316 °С.

Таблиця 2.

Результати віртуального скринінгу фізіологічної активності сполуки 86 з використанням комп'ютерної програми PASS



35 Substructure descriptors; 1 new.		
14 Possible activities at Pa > 70%		
Pa Pi for Activity:		
0,967	0,000	Triose-phosphate isomerase inhibitor
0,852	0,015	Arylalkyl acylamidase inhibitor
0,844	0,044	Antiseborrheic
0,813	0,036	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
0,784	0,015	Rhamnulose-1-phosphate aldolase inhibitor
0,770	0,007	N-carbamoyl-L-amino-acid hydrolase inhibitor
0,760	0,007	Guanidinoacetase inhibitor
0,766	0,022	Arylacetonitrilase inhibitor
0,766	0,025	Leucolysin inhibitor
0,754	0,025	Carnitinamidase inhibitor
0,731	0,004	Cytochrome P450 CYP2C9 inhibitor
0,725	0,008	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,731	0,016	Ferredoxin hydrogenase inhibitor
0,705	0,007	Cytochrome P450 inhibitor
EFFECTS		
0,844	0,044	Dermatologic
0,844	0,044	Antiseborrheic
0,705	0,007	Prostate cancer treatment
0,705	0,007	Cytochrome P450 inhibitor
0,705	0,007	Antipruritic, allergic
0,705	0,007	Cytochrome P450 inhibitor

Взаємодія 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону з калієвою сіллю 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. До розчину 0,06 г (0,003 моль) 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону в 20 мл ацетону при перемішуванні додавали 0,08 г (0,003 моль) сухої калієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Реакційну масу кип'ятили 6 год. Осад відфільтрували. З фільтрату у вакуумі відганяли розчинник. Осад промивали водою, сушили, кристалізували з етанолу.

Вихід продукту (**8a**) 0,377 г (31 %).

Взасмодія 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону з калієвою сіллю бензентіосульфокислоти. Аналогічно попередній методиці з 0,06 г (0,003 моль) 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону в 20 мл ацетону і 0,056 г (0,003 моль) сухої калієвої солі бензентіосульфокислоти отримали 0,314 г (30,2 %) продукту (**8b**).

6-Пропіоніламіно-7-хлоро-5,8-хінолінхінон (9). До суміші 25 мл пропіонового ангідриду і 5 мл сульфатної кислоти при температурі, не вищій за 35 °С, при перемішуванні додавали 5 г (0,024 моль) 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону. Після двохгодинної витримки реакційну масу виливали в 100 мл 25 % розчину ацетату натрію, охолодженого до 0 °С. Із розчину випадали жовті кристали, які фільтрували, промивали водою і кристалізували з мета-ксилолу. Вихід продукту (**9**) 3,3 г (36 %) з $T_{\text{топл}} = 204^{\circ}\text{C}$

Знайдено, %: С 54,66; Н 3,50; Cl 13,58; N 10,61. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$

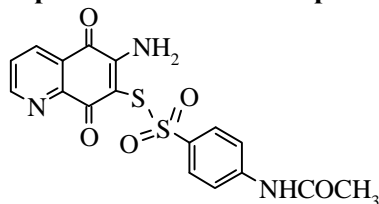
Обчислено, %: С 54,46; Н 3,43; Cl 13,39; N 10,58.

Взасмодія 6-пропіоніламіно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону з калієвою сіллю 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. До розчину 0,33 г (0,0012 моль) 6-пропіоніламіно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону в 30 мл ацетону при кімнатній температурі поступово додавали ацетоноводний розчин 0,34 г (0,0012 моль) калієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Реакційну масу перемішували годину. Ацетон з реакційної маси відганяли в вакуумі, утворений осад промивали водою. Продукт кристалізували з хлорбензолу. Вихід сполуки (**10a**) 0,41 г (75 %).

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук здійснено за допомогою програми PASS [17].

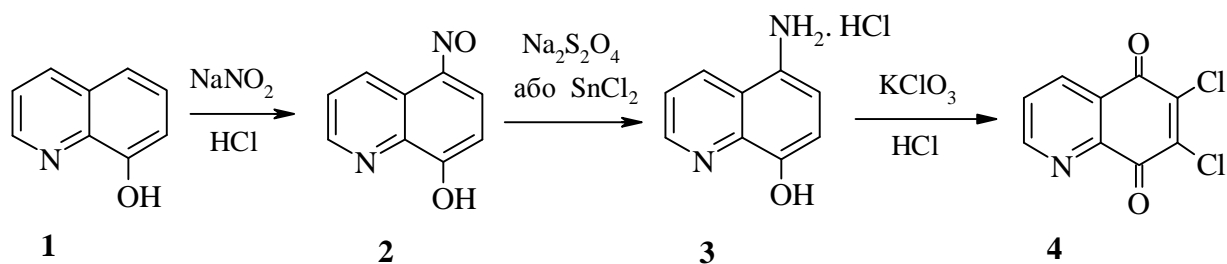
Таблиця 1.

Результати віртуального скринінгу фізіологічної активності сполуки 8a з використанням комп'ютерної програми PASS



45 Substructure descriptors; 1 new.		
5 Possible activities at Pa > 70%		
Pa Pi for Activity:		
0,939	0,001	Triose-phosphate isomerase inhibitor
0,802	0,027	Arylalkyl acylamidase inhibitor
0,701	0,015	N-carbamoyl-L-amino-acid hydrolase inhibitor
0,703	0,074	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
0,726	0,123	Antiseborrheic
EFFECTS		
0,726	0,123	Dermatologic
0,726	0,123	Antiseborrheic

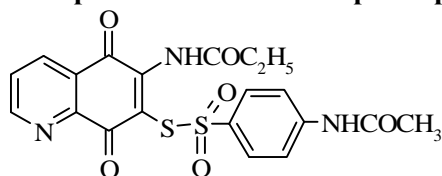
Обговорення результатів. З метою синтезу амініосульфозаміщених похідних 5,8-хінолінхінону нами досліджено заміщення атому галогену в 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхіноні, який попередньо отримували амініуванням 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону. Останній синтезували за такою схемою перетворень [15, 18–20]:



Реакції нітрузування 8-гідроксихіноліну (1) та окиснювального хлорування 5-аміно-8-гідроксихіноліну (3) проходили гладко приблизно з 90 % виходами. Важче відбувається відновлення нітросполуки (2), яке проводилось різними відновниками (натрій гідросульфідом та станум (II) хлоридом). У випадку використання станум (II) хлориду, гідрохлорид 5-аміно-8-гідроксихіноліну (3) виділено з виходом 75 % на відміну від 45 % виходу при відновленні натрій гідросульфідом.

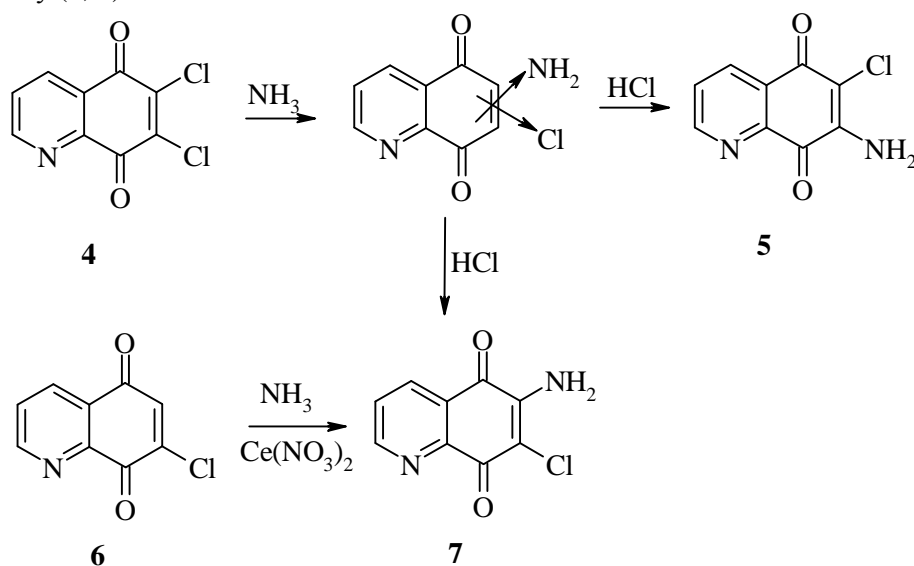
Таблиця 3.

Результати віртуального скринінгу фізіологічної активності сполуки 10a з використанням комп'ютерної програми PASS



47 Substructure descriptors; 2 new.		
3 Possible activities at Pa > 70%		
Pa Pi for Activity:		
0,937	0,001	Triose-phosphate isomerase inhibitor
0,802	0,027	Arylalkyl acylamidase inhibitor
0,757	0,105	Antiseborrheic
EFFECTS		
0,757	0,105	Dermatologic
0,757	0,105	Antiseborrheic

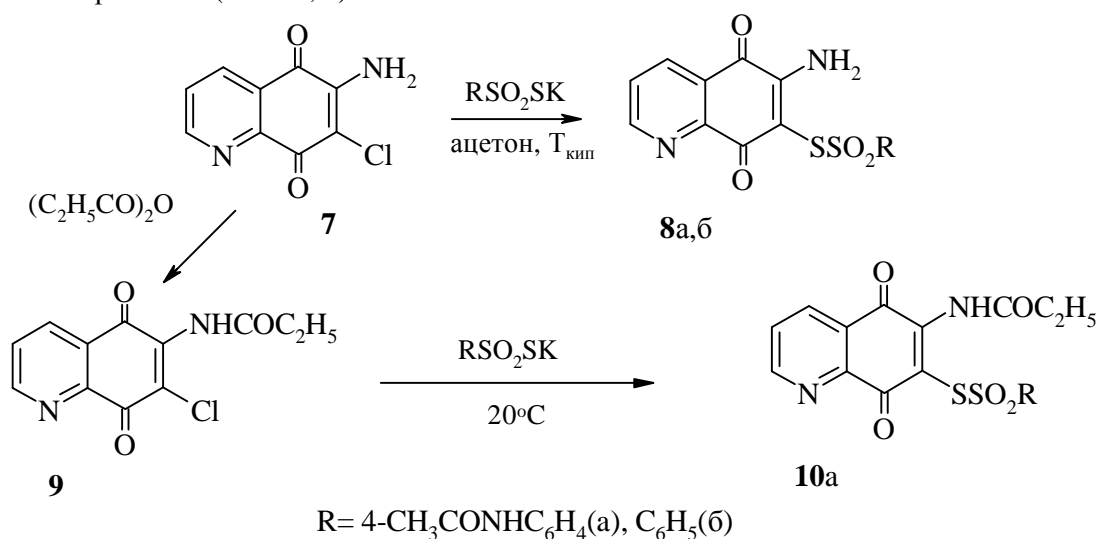
Амінуванням 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону (4) отримали суміш 6- та 7-амінохлорзаміщених 5,8-хінолінхінону (5, 7).



Для розділення суміші ізомерів розроблено методику, яка базується на різній основності ізомерних амінохлоро-5,8-хінолінхінонів. Виділено 6-аміно-7-хлоро- і 7-аміно-6-хлоро-5,8-хінолінхінони з температурами топлення 316°C та 333°C відповідно. Будову одного з ізомерів – 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінону (7) підтверджено зустрічним синтезом.

Незважаючи на те, що за даними Пратта і Драке в незаміщене положення хінолінових ядер 6-хлоро- і 7-хлоро-5,8-хінолінхінонів можна ввести різні замісники [18], приєднання амоніаку до 7-хлоро-5,8-хінолінхінону відбувається доволі важко. Найкращі результати були отримані при приєднанні амоніаку до 7-хлоро-5,8-хінолінхінону (6) в присутності безводного церій (II) нітрату в абсолютному етанолі при кімнатній температурі.

Заміщення атома хлору в 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхіноні (7) на тіосульфатний фрагмент відбувається лише при нагріванні з виходом близько 30 %. Будова та індивідуальність 6-аміно-7-тіосульфатних-5,8-хінолінхінонів (8а,б) підтверджена даними ТШХ, елементного аналізу, ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопій (табл. 4, 5).



Серед похідних 5,8-хінолінхінону звертає увагу висока протитуберкульозна активність 6-пропіоніламіно-7-аміно-5,8-хінолінхінону, – вища, ніж стрептоміцину. Тому пошукова робота серед 6-пропіоніламіно-7-тіосульфатних похідних 5,8-хінолінхінону, без сумніву, є актуальною.

Нами проведено ацилювання 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхінона пропіоновим ангідридом. Ацилювання амінопохідних 5,8-хінолінхінону збільшує реакційну здатність другого атома хлору і дає змогу замінити його тіосульфатним фрагментом навіть при кімнатній температурі. Синтезований 6-пропіоніламіно-7-хлоро-5,8-хінолінхінон легко заміщає хлор на 4-ацетиламінобензентіосульфатний фрагмент в ацетоні. Заміщення відбувається з достатньо високим виходом продукту (10а) – 75 %, будова та індивідуальність якого підтверджена даними тшх, елементного аналізу, ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопій (табл. 4, 5).

Таблиця 4

Характеристики сполук (8а,б, 10а)

№	Вихід, %	Т топл., °C	Знайдено, %				Брутто-формула
			Обчислено, %				
			С	Н	Н	С	
8а	31	>270	50,23	3,39	10,17	16,21	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$
			50,61	3,25	10,42	15,90	
8б	30,2	>270	51,74	3,16	7,89	18,67	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$
			52,01	2,91	8,09	18,51	
10а	75	234	51,93	3,89	8,79	13,63	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$
			52,28	3,73	9,14	13,96	

Дані ІЧ та ¹Н ЯМР сполук (8а,б, 10а)

№ спол.	ІЧ спектр, частота поглинання ν, см ⁻¹	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ, м.д.
8а	1112 _{γs} , 1298 _{γas} (SO ₂), 1592,1600 (C=C _{ар}), 1620 (C=N), 1664 (C=O), 1680,1702 (C=O), 3328 (NH), 3384,3408 (NH ₂)	3,6 с (3H, CH ₃), 5,13 с (2H, NH ₂), 7,8 -9,4 м (7H, Ar)
8б	1136 _{γs} , 1320 _{γas} (SO ₂), 1584,1592 (C=C _{ар}), 1618 (C=N), 1684,1690 (C=O), 3384,3428 (NH ₂)	5,13 с (2H, NH ₂), 7,64 -9,17 м (8H, Ar)
10а	1124 _{γs} , 1334 _{γas} (SO ₂), 1578,1584,1598 (C=C _{ар}), 1618(C=N), 1654,1660(C=O), 1692,1708 (C=O), 3284,3328 (NH)	1,1 т (3H, CH ₃ CH ₂), 2,4 м (2H, CH ₂ SO ₂), 3,8 с (3H, CH ₃), 7,72 -9,4 м (7H, Ar)

З метою оптимізації експериментальних біологічних досліджень та пошуку нових перспективних лікарських субстанцій нами проведено прогноз біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів (8а,б; 10а) за структурною формулою в інтернет-версії комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [17]. За результатами прогнозу (табл. 1–3) відібрано перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень. Зокрема, для всіх синтезованих тіосульфоестерів доцільно провести експериментальні дослідження дерматологічного (*Dermatologic*) ефекту, а саме антисеборейної (*Antiseborrheic*) активності. Ймовірність (P_a) виявити зазначений ефект для сполук (8а,б, 10), обчислена з допомогою програми PASS, знаходиться в межах 73–84 %. Крім того, варто перевірити можливість використання тіосульфоестеру (8б) у лікуванні раку простати (*Prostate cancer treatment*), оскільки ймовірність прояву такого ефекту за результатами прогнозу становить 70,5 %.

Висновки. 1. Розроблено метод розділення, отриманих амінуванням 6,7-дихлоро-5,8-хінолінхінону, ізомерних амінохлоро-5,8-хінолінхінонів, що базується на різній основності останніх. 2. Показано, що заміщення атома хлору в 6-аміно-7-хлоро-5,8-хінолінхіноні на тіосульфонатний фрагмент відбувається важко (продукти з виходом близько 30 % отримано лише при нагріванні), а після ацилювання аміногрупи вказаного 5,8-хінолінхінону цільові тіосульфоестери можна отримати навіть при кімнатній температурі. 3. Проведено прогнозований скринінг їх біологічної активності з використанням програми PASS та вибрано пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень.

1. Naruta Y. *Synthesis of 9f-Deoxymitomycin Congeners* / Y. Naruta, N. Nagai, K. Maruyama // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1988. – № 11. – P. 1143-1148. 2. Parker K. A. *Isoquinoline Quinones. Preparation of Saframycin* / K. A. Parker, D. A. Casteel // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53. – P. 2847-2850. 3. *Streptonigrin and lavendamycin partial structures. Probes for the minimum, potent pharmacophore of streptonigrin, lavendamycin, and synthetic quinoline-5,8-diones* / D. L. Boger, M. Yasuda, L. A. Mitscher [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1987. – V. 30. – P. 1918–1928. 4. Lodygin D. *Induction of the Cdk inhibitor p21 by LY83583 inhibits tumor cell proliferation in a p53-independent manner* / D. Lodygin, A. Menssen, H. Hermeking // *J. Clin. Invest.* – 2002. – V. 110. – P. 1717–1727. 5. *Preparation and ESR spectroscopic characterization of the zinc II/ and cadmium II/ complexes of streptonigrin semiquinone* / H. S. Soedjak, R. E. Cano, L. Tran [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1997. – V. 1335. – P. 305-314. 6. *The structure of streptonigrin semiquinone in solution* / H. Soedjak, J. Hajdu, J. D. Raffetto [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1997. – V. 1335. – P. 73–90. 7. *The role of antitumor antibiotics in current oncologic practice* / H. L. Davis, D. D. Von Hoff, J. T. Henney, M. Rozencweig // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1978. – V. 1, No 2. – P. 83–90. 8. Lown J. W. *The mechanism of action of quinone antibiotics* / J. W. Lown // *Mol. Cell Biochem.* – 1983. – V. 55(1). – P. 17-40. 9. *Effect of*

streptonigrin (NSC-45383) and analogs on oncornavirus replication and DNA polymerase activity / M. A. Chirigos, J. W. Pearson, T. S. Papas [et al.] // *Cancer Chemother. Rep.* – 1973. – V. 57. – P. 305-309. 10. Wilson W. L. Preliminary observation on the use of streptonigrin as an antitumor agent in human beings / W. L. Wilson, C. Labra, E. Barrist // *Antibiot. Chemother.* – 1961. – V. 11. – P. 147-150. 11. Characterization of the Cytotoxic Activities of Novel Analogues of the Antitumor Agent, Lavendamycin / Y. Fang, C. M. Linardic, D. A. Richardson [et al.] // *Molecular Cancer Therapeutics.* – 2003. – V. 2. – P. 517-526. 12. Maher J. *The Physiological Functions of Phytonutrients, Part III* / J. Maher // *Dynamic Chiropractic.* – 2003. – V. 21. – Issue 26. 13. Shellhammer C.-W. Synthese and properties of dichlore-quinolinquinone-5,8 / C.-W. Shellhammer, S. Petersen // *Amer. Chem.Soc.* – 1960. – V. 82, № 5-6. – P. 1125-1127. 14. Liao T. K. Synthese des 7-Amino-6-methoxy-5,8-chinolindions / T. K. Liao, N. H. Wayne, C. C. Cheng // *Angew.Chem.* – 1967. – V. 79, № 2. – P. 100-101. 15. Зинин Н. Н. Труды по органической химии / Н. Н. Зинин [Сост: Г. В. Быков, К. Н. Зеленин ред. В. А. Арбузова]. – М.: Наука, 1982. – 259 с. 16. Взаимодействие 6,7-дихлорхинолин-5,8-хинона с солями тиосульфокислот / В. И. Лубенец, С. В. Васылюк, О. В. Гой, В. П. Новиков // *ХГС.* – 2006. – №7. – С. 1109–1110. 17. Orechovich V. N. Institute of Biomedical Chemistry. PASS: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>. 18. Pratt V. T. Quinolinequinones. V. 6-Chloro- and 7-Chloro-5,8-quinolinequinones / V. T. Pratt, N. L. Drake // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – V. 82, № 5 (3). – P. 1155–1160. 19. Selective synthesis and metallochromic properties of pyrrolylated quinoline-5,8-diones / Yoshila Katsuhira, Ulno Yasunodo, Suzuki Masaru [et al.] // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* – 1992. – № 20. – P. 2713–2715. 20. Petrov V. Some quinoline-5,8-quinones / V. Petrov, B. Stugeor // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 570–574.