

Конф. з Між народ. Уч. «Аналітичні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних та фармпрепаратів». – Львів: НУ ЛП, 2008. – С. 237. 4. Вічко О.І., Щеглова Н.С., Червецова В.Г., Губрій З.В., Швед О.В., Новіков В.П. Дослідження морфології мікробної асоціації «тибетський грибок» // Вісник Нац. ун-ту «Львівська політехніка». – 2007. – № 580: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – С. 125–127. 5. Вічко О.І., Щеглова Н.С., Червецова В.Г., Губрій З.В., Швед О.В., Новіков В.П. Дослідження мікробіоти «тибетський грибок» для розроблення функціонального композиційного мікробного препарату // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2008. – № 24. – С. 114–116. 6. Клеп О.В., Червецова В.Г., Губрій З.В., Швед О.В., Новіков В.П. Морфолого-фізіологічні характеристики природної асоціації «чайний грибок» // Вісник Нац. ун-ту «Львівська політехніка». – 2010. – № 667: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – С. 176–181.

УДК 54.567+547.333.2

О.М. Фігурка, І.Р. Бучкевич, М.О. Платонов,
М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков
Національний університет «Львівська політехніка»,
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ АЦИЛІЗОТІОЦАНАТНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Фігурка О.М., Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Новіков В.П., 2011

Синтезовано нові ацилізотіоціанати та тіосечовини на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону. Проведено попередній біологічний скринінг за допомогою програми PASS, одержані результати вказують на доцільність подальших досліджень.

Ключові слова: ацилізотіоціанати та тіосечовини, біологічний скринінг, програма PASS.

New acylisothiocyanates and thioureas on the basis of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone were synthesized. For all obtained compounds was carried out prediction of pharmacological effects by PASS, these results indicate feasibility of further research.

Key words: acylisothiocyanates and thioureas, biological screening, program PASS.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Впродовж багатьох років досліджуються і описані у багатьох наукових працях сполуки на основі похідних 1,4-нафтохінону, котрі проявляють бактеріостатичну, бактерицидну [1–3], фунгіцидну [4, 5] активність, також вони можуть використовуватись також як інсектициди [6, 7]. Було виявлено, що існують похідні 1,4-нафтохінону, котрі проявляють протиракову, противірусну [8], протитуберкульозну [9], антибіотичну [10], антималярійну дію [11], можуть застосовуватись як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань [12].

У той же час, не досліджено синтез ацилізотіоціанатів 1,4-нафтохінону та їх похідних. Для досягнення поставленої мети попередньо було отримано взаємодією амінокислотні похідні 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону за відомими методиками [1] які взаємодією з роданідами були перетворені до ацилізотіоціанатів.

Мета. Одержання нових біологічно активних сполук шляхом поєднання корисних властивостей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону та ізотіоціанатної групи, синтез на основі одержаних сполук деяких відповідних тіосечовин та гетероциклів.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Відомо, що такі ацилізотіоціанати та ізотіоціанати природного походження, як метил ізотіоціанат, аліл ізотіоціанат, бензил ізотіоціанат, бензоїл ізотіоціанат та сульфорафан володіють широким спектром біологічної активності [13–16].

Епідеміологічні дослідження дають певні докази того, що вплив на людину ізотіоціанатів із споживанням хрестоцвітних рослин може зменшити ризик захворювання на рак легенів, стравоходу, молочної залози, печінки, тонкої кишки, товстої кишки, сечового міхура, але захисний ефект може залежати від індивідуальних генетичних змін у метаболізмі та тривалості впливу ізотіоціанатів на організм.

Також сполуки, які містять у своєму хімічному складі NCS групу відомі як речовини з потужною протигрибковою і протимікробною дією, а саме протиплісневих грибів та *Helicobacter pylori*, *Streptococcus mutans* [17].

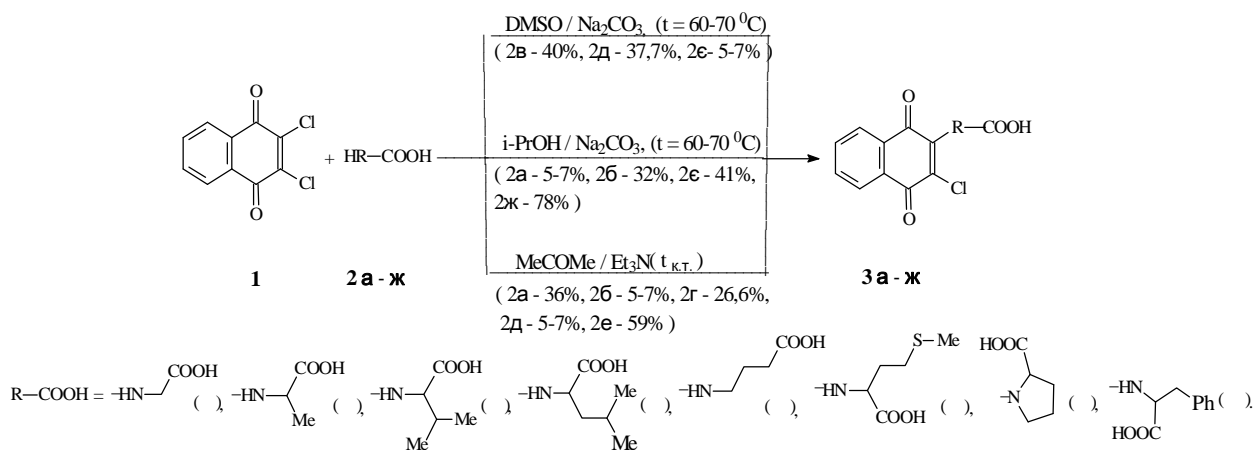
Промислове використання ізотіоціанатів передбачає використання бромистого ізотіоціанату як прекурору та фуміганту. У наукових дослідженнях, фенілізотіоціанат використовується для традиційного методу секвенування амінокислот. Сульфорафан, органічна сполука рослинного походження, що має протиракові, антидіабетичні і антибактеріальні ефекти, може використовуватись у профілактиці запобігання раку шляхом сприяння ліквідації канцерогенів на організм і підвищення транскрипції білків супресорів пухлинного росту [16].

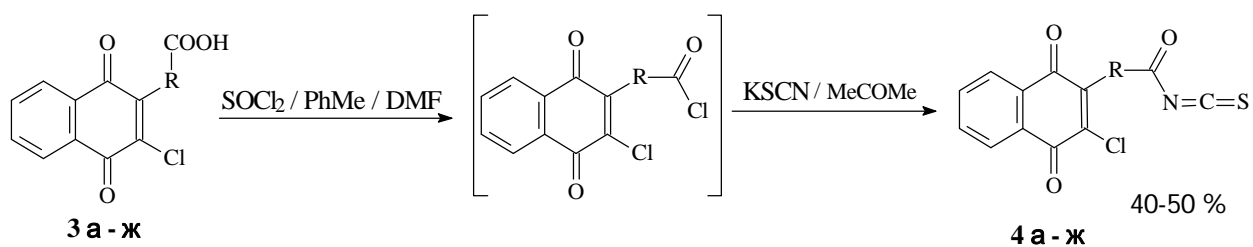
Ізотіоціанати отримують шляхом взаємодії первинного аміну з сірковуглецем у водному розчині аміаку з подальшим обробленням утвореного дитіокарбамату амонію нітратом свинцю [14]. Також відомий шлях синтезу ацилізотіоціанатів взаємодією галогенангідридів з роданідами лужних металів чи амонію [15].

Ця робота є продовженням наукових досліджень у ряду похідних 1,4-нафтохінону, які проводяться на кафедрі протягом багатьох років.

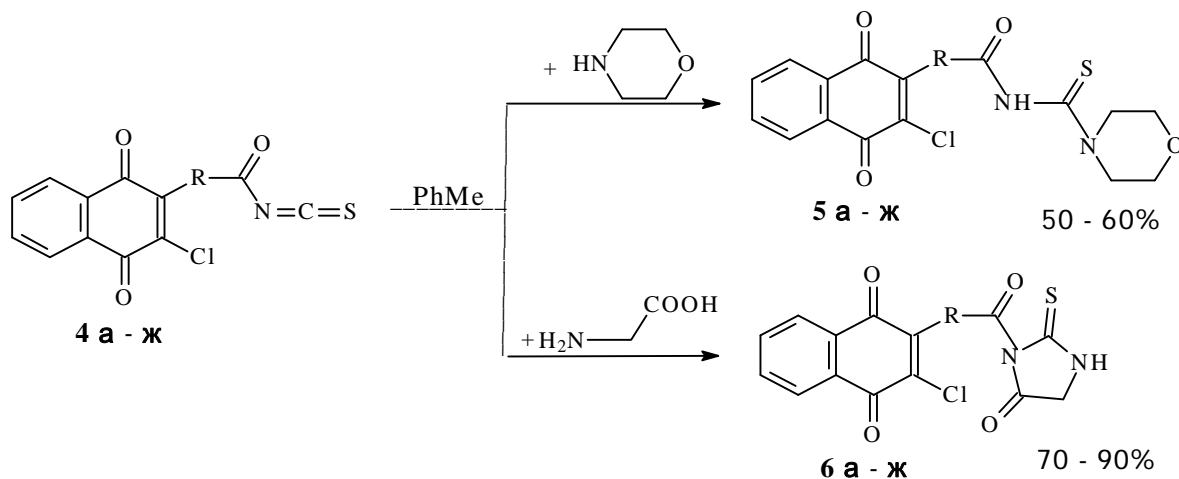
Обговорення результатів. Як вихідна сполука нами був використаний 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон. Першим кроком синтезу було одержання амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону на основі амінокислот 2 (а–ж): гліцин, L-аланін, L-валін, L,D-метіонін, L-лейцин, γ -аміномасляна кислота, L-пролін, L-фенілаланін. Для отримання амінокислотних похідних із якомога більшими виходами використовували шляхи синтезу: А) взаємодія 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з відповідними амінокислотами (в, д, є) в ДМСО за присутності Na_2CO_3 ; Б) взаємодія 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з амінокислотами (а, б, є, ж) в 2-пропанолі за присутності Na_2CO_3 . Для переносу іонів натрію з неорганічної в органічну фазу використовували 15-краун-5-етер; В) взаємодія 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з амінокислотами (а, б, г, д, є) в ацетоні з триетиламіном.

Синтез ізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону здійснювали двостадійно, оскільки продуктом взаємодії амінокислотного похідного нафтохінону із хлористим тіонілом є нестійкий хлорангідрид, тому не виділяючи цей продукт продовжували реакцію із роданідом калію.





Для розширення спектра біологічної активності ряду синтезованих сполук ацилізотіоціанати 1,4-нафтохінону було модифіковано двома шляхами: 1) приєднання до ізотіоціанатної групи морфоліну, відомого фармакофора; 2) взаємодія ацилізотіоціанатів із гліцином – із подальшою циклізацією і утворенням тiazолідонів [18, 19].



Для синтезованих ацилізотіоціанатів на основі амінокислотних похідних було проведено комп'ютерний скринінг прогнозованої біологічної активності за допомогою програми PASS (табл. 1).

Таблиця 1

Прогнозована біологічна активність за програмою PASS (Pa > 70 %)

№ сп.	Отримані ацилізотіоціанати похідних 1,4-нафтохінону	Прогнозована біологічна активність синтезованих сполук
6 (а – ж)		Антиангінальна, Антиневротична, Антикоагулянтна, Протизапальна
5 (а – ж)		Антикоагулянтна, Нейропротекторна, Антипротозойна, Антилейкемічна, Протипухлинна, Антиангінальна, Протигрибкова, Антидіабетична, Антивірусна, Антибактеріальна, Хемопротекторна, Радіопротекторна, Гепатопротекторна

Структура одержаних сполук підтверджена даними елементного аналізу (табл. 2), ПМР, ІЧ-спектроскопією (табл. 3).

Таблиця 2

Виходи та дані елементного аналізу синтезованих сполук

№сп.	Вихід, %	Розраховано, <u>Знайдено</u> , %				
		C	H	Cl	N	S
5 а	58,7	51.84 <u>52.07</u>	4.09 <u>4.43</u>	9.00 <u>8.67</u>	10.67 <u>10.43</u>	8.14 <u>7.69</u>
5 б	49,8	53.01 <u>53.57</u>	4.45 <u>4.21</u>	8.69 <u>8.48</u>	10.30 <u>9.79</u>	7.86 <u>7.49</u>
5 в	58,3	55.11 <u>55.43</u>	5.09 <u>4.86</u>	8.13 <u>7.64</u>	9.64 <u>9.08</u>	7.36 <u>6.87</u>
5 г	32,5	51.33 <u>50.06</u>	4.74 <u>5.03</u>	7.58 <u>7.43</u>	8.98 <u>9.04</u>	13.70 <u>13.32</u>
5 д	64,5	56.06 <u>56.84</u>	5.38 <u>5.46</u>	7.88 <u>7.53</u>	9.34 <u>8.96</u>	7.13 <u>7.49</u>
5 е	57,4	54.09 <u>53.62</u>	4.78 <u>5.04</u>	8.40 <u>8.95</u>	9.96 <u>9.76</u>	7.60 <u>7.31</u>
5 є	54,6	55.36 <u>55.79</u>	4.65 <u>5.12</u>	8.17 <u>7.90</u>	9.68 <u>9.28</u>	7.39 <u>7.46</u>
5 ж	65,2	59.56 <u>60.19</u>	4.58 <u>5.05</u>	7.33 <u>8.72</u>	8.68 <u>8.76</u>	6.63 <u>6.37</u>
6 а	75,1	49.53 <u>48.94</u>	2.77 <u>2.56</u>	9.75 <u>9.61</u>	11.55 <u>11.83</u>	8.81 <u>8.56</u>
6 б	77,9	50.87 <u>49.98</u>	3.20 <u>3.68</u>	9.38 <u>9.04</u>	11.12 <u>10.78</u>	8.49 <u>8.96</u>
6 в	86,4	53.27 <u>53.56</u>	3.97 <u>3.42</u>	8.74 <u>8.59</u>	10.35 <u>10.68</u>	7.90 <u>8.23</u>
6 г	82,4	49.37 <u>49.06</u>	3.68 <u>3.41</u>	8.10 <u>7.93</u>	9.60 <u>9.53</u>	14.64 <u>14.36</u>
6 д	92,4	54.35 <u>54.56</u>	4.32 <u>4.25</u>	8.44 <u>8.92</u>	10.01 <u>9.69</u>	7.64 <u>7.83</u>
6 е	85,7	52.11 <u>51.68</u>	3.60 <u>3.54</u>	9.05 <u>9.23</u>	10.72 <u>10.85</u>	8.18 <u>7.67</u>
6 є	76,7	53.54 <u>53.08</u>	3.49 <u>3.32</u>	8.78 <u>8.64</u>	10.40 <u>10.54</u>	7.94 <u>7.58</u>
6 ж	72,9	58.22 <u>57.68</u>	3.55 <u>3.78</u>	7.81 <u>8.13</u>	10.26 <u>10.34</u>	7.06 <u>7.41</u>

Таблиця 3

Температура топлення та спектральні дані синтезованих сполук

№ сп.	Брутто формула,	T _{топл.} , °C	¹ H ЯМР (δ, м.ч.)	ГЧ, см ⁻¹
5 а	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S	158-160	8.28 (NH,c,2H); 8.13-8.05 (CH,m,2H); 7.75-7.66 (CH,m,2H); 4.40 (CH ₂ ,c,2H); 3.08-2.56 (CH ₂ ,m,8H)	1690-1675 (C=O), 1680-1630 (R(C=O)NH), 3300-3250 (NH)
5 б	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S	169-170	8.13-8.05(CH,m,2H); 7.92 (NH,c,2H); 7.75-7.66 (CH,m,2H); 4.44-4.39 (CH,m,1H); 3.08-2.55 (CH ₂ ,m,8H); 1.89-1.87(CH ₃ ,d,3H)	1678-1655(C=O), 1660-1600 (R(C=O)NH), 3275-3215 (NH)
5 в	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ S	167-168	8.13-8.09 (CH,m,2H); 7.75-7.66 (CH,m,2H); 7.63 (NH,c,2H); 3.92-3.91 (CH,m,1H); 3.09-2.56 (CH ₂ ,m,8H); 2.26-2.14 (CH,m,1H); 1.02-0.92 (CH ₃ ,m,6H)	1683-1671 (C=O), 1675-1625 (R(C=O)NH), 3300-3222 (NH)
5 г	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ S ₂	173-175	8.12-7.74 (CH,m,4H); 6.62 (NH,c,2H); 5.51-5.47 (CH,m,1H); 4.47-3.66 (CH ₂ ,m,8H); 2.69-2.27 (CH ₂ ,m,4H); 2.11-2.10 (CH ₃ ,t,3H)	1690-1675 (C=O), 1660-1630 (R(C=O)NH), 3250-3200 (NH)

№ сп.	Брутто формула,	T _{топл.} , °C	¹ H ЯМР (δ, м.ч.)	ГЧ, см ⁻¹
5 д	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ S	166-168	8.83-8.82 (NH,d,2H); 8.08-7.72 (CH,m,4H); 3.86-1.73 (CH ₂ ,m,14H)	1674-1655 (C=O), 1665-1620 (R(C=O)NH), 3295-3220 (NH)
5 е	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S	158-159	9.60 (NH,c,2H); 8.10-8.08 (CH,m,2H); 7.75-7.66 (CH,m,2H); 3.52-3.42 (CH ₂ ,m,2H); 3.09-2.93 (CH ₂ ,m,4H); 2.80-2.77 (CH ₂ ,m,2H); 2.77-2.55 (CH ₂ ,m,4H); 1.56-1.49 (CH ₂ ,m,2H)	1680-1665 (C=O), 1655-1630 (R(C=O)NH), 3300-3200 (NH)
5 є	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S	165-167	8.59 (NH,c,1H); 8.08-8.00 (CH,m,2H); 7.85-7.64 (CH,m,2H); 4.48-4.43 (CH,m,1H); 3.92-3.77 (CH ₂ ,m,2H); 3.09- 2.93 (CH ₂ ,m,4H); 2.72-2.55 (CH ₂ ,m,4H); 2.09-1.99 (CH ₂ ,m,2H); 1.85-1.70 (CH ₂ ,m,2H)	1675-1655 (C=O), 1675-1625 (R(C=O)NH)
5 ж	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ S	180-182	8.12-8.05 (CH,m,2H); 7.75-7.66 (CH,m,2H); 7.56 (NH,c,2H); 7.18-7.14 (CH,m,2H); 6.54-6.49 (CH,m,1H); 4.42-4.38 (CH,m,1H); 3.48-3.21 (CH ₂ ,m,2H); 3.09-2.93 (CH ₂ ,m,4H); 2.72-2.55 (CH ₂ ,m,4H)	1683-1655 (C=O), 1670-1640 (R(C=O)NH), 3260-3202 (NH)
6 а	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S	158-160	8.12-7.66 (CH,m,4H); 7.45 (NH,c,2H); 4.77 (CH ₂ ,c,2H); 4.08-3.77 (CH ₂ ,m,2H)	1686-1665 (C=O), 3265-3212 (NH), 1680-1625 (R(C=O)N), 3300-3255 (NH) _{het} , 3063-2984 (CH ₂), 1810-1795 (C=O) _{het}
6 б	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₄ S	155-157	8.12-7.66 (CH,m,4H); 7.11 (NH,c,2H); 5.34-5.29 (CH,c,1H); 4.08-3.77 (CH ₂ ,m,2H); 2.05-2.03 (CH ₃ ,d,3H)	1690-1676 (C=O), 3300-3250 (NH), 1785-1635 (R(C=O)N), 3295-3265 (NH) _{het} , 3030-2975 (CH ₂), 1805-1784 (C=O) _{het}
6 в	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S	169-170	8.12-7.66 (CH,m,4H); 7.06 (NH,c,2H); 5.24-5.23 (CH,c,1H); 4.08-3.77 (CH ₂ ,m,2H); 2.27-2.16 (CH,c,1H); 1.04-1.00 (CH ₃ ,m,6H)	1686-1660 (C=O), 3256-3222 (NH), 1675-1640 (R(C=O)N), 3283-3264 (NH) _{het} , 1325-1294 (CH ₂), 1805-1790 (C=O) _{het}
6 г	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S ₂	178-181	8.12-7.66 (CH,m,4H); 6.76 (NH,c,2H); 5.01-4.97 (CH,m,1H); 4.08-3.77 (CH ₂ ,m,2H); 2.63-3.59 (CH ₂ ,m,2H); 2.23-2.02 (CH ₂ ,m,2H); 2.03 (CH ₃ ,c,3H)	1672-1663 (C=O), 3290-3215 (NH), 1666-1638 (R(C=O)N), 3300-3255 (NH) _{het} , 1348-2998 (CH ₂), 1805-1792 (C=O) _{het}
6 д	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S	160-162	8.12-7.66 (CH,m,4H); 6.76 (NH,c,2H); 5.01-4.97 (CH,m,1H); 4.08-3.77 (CH ₂ ,m,2H); 2.03-1.81 (CH ₂ ,m,2H); 1.63-1.50 (CH,m,1H); 0.92-0.90 (CH ₃ ,m,6H)	1679-1663 (C=O), 3268-3203 (NH), 1660-1625 (R(C=O)N), 3300-3270 (NH) _{het} , 1365-1312 (CH ₂), 1815-1790 (C=O) _{het}
6 е	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S	167-170	9.51 (NH,c,2H); 8.10-7.77 (CH,m,4H); 4.42-4.30 (CH ₂ ,m,2H); 3.72-3.68 (CH ₂ ,t,2H); 3.11-3.08 (CH ₂ ,t,2H); 1.77-1.72 (CH ₂ ,m,2H);	1683-1671 (C=O), 3245-3223 (NH), 1686-1646 (R(C=O)N), 3300-3282 (NH) _{het} , 1372-1302 (CH ₂), 1808-1786 (C=O) _{het}

№ сп.	Брутто формула,	T _{топл.} , °C	¹ H ЯМР (δ, м.ч.)	ГЧ, см ⁻¹
6 є	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S	156-157	8.59 (NH,c,1H); 812-7.64(CH,m,4H); 4.54-4.21 (CH ₂ ,m,2H); 4.14-4.05 (CH,m,1H); 4.08-3.77 (CH ₂ ,m,2H); 3.93-3.76 (CH ₂ ,m,2H); 2,54-2,34 (CH ₂ ,m,2H)	1697-1668 (C=O), 1675-1653 (R(C=O)N), 3290-3255 (NH) _{het} , 1336-1286 (CH ₂), 1807-1792(C=O) _{het}
6 ж	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S	162-165	9.58 (NH,m,2H); 7.92-7.76 (CH,m,4H); 7.02-7.00 (CH,d,2H); 7,40-7.36 (CH,t,1H); 7.26-7.22 (CH,m,2H); 5.07-5.03 (CH,m,1H); 4.46-4.34 (CH ₂ ,m,2H); 3.0-2.98-3.52 (CH ₂ ,m,2H)	1675-1643 (C=O), 3268-3200 (NH), 1686-1650 (R(C=O)N), 3290-3250 (NH) _{het} , 1356-1298 (CH ₂), 1798-1776 (C=O) _{het}

Експериментальна частина. 1) Амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (3 а–ж). Загальна методика. А) до суспензії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (10 г, 0,044 моль) в 100 мл ДМСО при перемішуванні та нагріванні приливали водний розчин відповідної амінокислоти (2 а–ж) (0,044 моль) з Na₂CO₃ (5,27 г, 0,044 моль). Реакційну суміш змішали із 2 л води, щоб розчинити утворену натрієву сіль амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону. Фільтрат підкислювали 10 % розчином HCl, досягнувши рН – 5, фільтрували продукт 3 (в, д, є), перекристалізували з 2-пропанолу;

Б) до суспензії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (10 г, 0,044 моль) в 100 мл 2-пропанолу приливали водний розчин амінокислоти та поступово присипали Na₂CO₃ (5,27 г, 0,044 моль), також було додано 15-краун-5-етер – для переносу іонів натрію з неорганічної в органічну фазу. Далі реакційну суміш змішали із 2 л води. Фільтрували, фільтрат підкислювали 10 % розчином HCl, до рН-5,5, осад 3 (а, б, є, ж) фільтрували, перекристалізували з 2-пропанолу;

В) до суспензії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (5 г, 0,022 моль) в 100 мл ацетону приливали водний розчин амінокислоти (2 а–ж) (0,022 моль) та додавали триетиламін (3,07 мл, 0,022 моль). По завершенні реакції (контроль за перебігом реакції здійснювали за допомогою ТШХ), розчинник було упарено, а осад розчинено у 2 л води. Було здійснено фільтрування, фільтрат містив амінокислотне похідне 1,4-нафтохінону у вигляді натрієвої солі яку підкислювали 10 % HCl. Продукт 3 (а, б, г, д, є) було відфільтровано і висушено, кристалізовано з 2-пропанолу.

Фізико-хімічні константи співпадають з наведеними в літературі [20].

2) Ацилізотіоціанати на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (4 а–ж). Загальна методика. До суспензії амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону (3 а–ж) (0,02 моль) в 50 мл безводного толуолу повільно при кімнатній температурі додавали (0,1 моль) тіоніл хлориду, витримували при нагріванні – 70 °C (5–7 год), до припинення виділення HCl. В якості каталізатора було внесено 3–5 крапель ДМФА. По закінченні реакції розчинник упарили. До залишку додавали розчин (0,02 моль) роданіду калію в ацетоні. Розчинник було упарено у вакуумі, залишки кристалізовано з хлороформу. T_{топл.}, вихід див. табл. 2, 3.

Висновки: Отже, було вперше проведено синтез нових ацилізотіоціанатів на основі 2,3-заміщеного 1,4-нафтохінону. Встановлено фізико-хімічні характеристики одержаних сполук та проведено віртуальний біологічний скринінг за допомогою програми PASS.

1. Miyaki K., Ikeda N. *Antibacterial properties of 2- and 2,3-disubstituted-1,4-naphthoquinones /III/ Dimorphism of 2,3-(phenyltio)-1,4-naphthoquinone and infrared srectra of mercapto 1,4-naphthoquinone derivs., /IV/ Antibacterial propepties against mecobacterium tubtrculosis var. Hominis // J. Pharm. Soc. Japan. – 1953. – Vol. 73. – P. 961–963.* 2. Amorogi V. and coll. *Antibacterial and antifungal properties of 1,4-naphthoquinones. // Brit. J. Pharmacol. – 1970, 40(4). – P. 871–880.* 3. Затула Д.Г., Владимірцев И.Ф., Черкасов В.И., Редько И.М., Резник С.Р. *Экспериментальное исследование антимикробных и противоопухолевых свойств соединений различных классов // Физиол. актив. вещества. Респ.*

межвед. Сб. – К., 1974. – 6. – С. 30–32. 4. Литвиненно Л.Н. Защита нефтепродуктов от действия микроорганизмов. – М.: Химия, 1977. – С. 256. 5. Пат. 221869 Fungicidal Mittel. Австр. / A. Warnek, W. Beck, A. Disnus. – Заявл. 26.03.1960, опубл. 25.06.1962. 6. Scherer O., Rocchling M. 2-Dichloroacetamido-3-clor-1,4-naphthochinon und dieses enthaltene algizide Mittel. Пат.ФРГ 1 768447, заявл. 15.05.1968, опубл. 28.08.1972. 7. Справочник по пестицидам / Н.Н. Мельников, К.В. Новожилов, С.Р. Велан, Т.Н. Пылова. – М.: Химия, 1985. – С. 255. 8. Fesen Mark R. Kohn Kurt W., Leteurte Francois. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase // Chem. Abst. – 1994. – Vol. 121. – P. 672. 9. Oeriu I., Cracea M. Отношение между строением и антитуберкулезным действием некоторых производных α -нафтохинона // Журн. общ. химии. – 1963. – Т. 33. – № 4–6. – С. 1127–1130. 10. Kowalik R. The antibiotic activity of 2-substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates // Prace glown. inst. chem. przmysl. – 1951. – Vol. 2. – P. 51–59. 11. Fieser L.F., Berliner E., Bondhus F. J. and coll. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – № 10. – P. 3151–3155. 12. Ragazze E., De Biasi M., Pandolfo L., Chenillato A., Capparota L. In vitro effects of naphthoquinones isolated from Drosera species // Chem. Abst. – 1993. – Vol. 119. – P. 58. 13. Yoshimasa Nakamura, Hajime Ohigashi, Seiji Masuda, Akira Murakami, Yasujiro orimitsu, Yoshiyuki Kawamoto, Toshihiko Osawa, Masayoshi Imagawa, Koji Uchida Redox Regulation of Glutathione S-Transferase Induction by Benzyl Isothiocyanate: Correlation of Enzyme Induction with the Formation of Reactive Oxygen Intermediates// American Association for Cancer Research Publicatoins. 14. Dains F.B., Brewster R.Q., and Olander C.P., "Phenyl isothiocyanate", Org. Synth., Coll. Vol. 1: 447. 15. R. Wong, S. J. Dolman, J. Isothiocyanates from Tosyl Chloride Mediated Decomposition of in Situ Generated Dithiocarbamic Acid Salts. Org. Chem., 2007. – 72. – С. 3969–3971. 16. Fimognari C, Lenzi M, Hrelia P (September 2008). «Interaction of the isothiocyanate sulforaphane with drug disposition and metabolism: pharmacological and toxicological implications». Curr. Drug Metab. 9 (7): – P. 668–78. PMID 18781917. 17. Hodge, W.H. Wasabi — native condiment plants of Japan // Economic Botany, 1974. – Vol. 28. – P. 118–129. 18. Methoden der Organischen Chemic, ed. E. Muller, Houden-Weyl, Berlin, 1955, vol. IX - P. 867. 19. Общя органическа химия 5. – P. 680. 20. Ель Іоріссі Абдеррахім. Синтез та біологічна активність нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону: Дис. канд. фарм. наук. – 2004. – Машинопис.

УДК 547.655.6

Н.Г. Марінцова

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармацевції та біотехнології

СИНТЕЗ АМІНОБІСФОСФОНОВИХ ПОХІДНИХ НАФТОХІНОНІВ

© Марінцова Н.Г., 2011

Розроблено метод одержання амінофосфоровмісних похідних 1,4-нафтохінону, які є перспективними сполуками для біологічних досліджень.

Ключові слова: синтез амінобісфосфонових похідних нафтохінонів.

The method of obtaining of aminophosphorus derivatives of 1,4-naphthoquinone has been developed. The substances are perspective compounds for biological researches.

Key words: synthesis of aminobisfosfonovikh of derivative naftokhinoniv.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Попередні дослідження серед амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону виявили низку сполук з високою біологічною активністю. Завданням роботи було поєднання в одній молекулі двох фрагментів: хіноїдного і фосфонатних залишків та синтезувати нові фосфоровмісні нафтохінони.