

Х. Болібрух, І. Щекун, К. Петрушка, Б. Литвин, О. Ковальчук,
М. Рабик, О. Фігурка, О. Миколів, Н. Марінцова
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ГІДРАЗОНІВ НА ОСНОВІ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Болібрух Х., Щекун І., Петрушка К., Литвин Б., Ковальчук О., Рабик М.,
Фігурка О., Миколів О., Марінцова Н., 2012

Досліджено перебіг реакції взаємодії 1,4-нафтохінону та ряду гетеропохідних гідрозину. Розроблено ефективні методи синтезу ряду нових сполук. Проведено гетероциклізацію продукту 2,3-дихлоро-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-ону.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, гідрозони, гетероциклізація.

Passing the reaction of interaction of 1,4-naphtoquinone and number of heteroderivatives of hydrazine was studied. Effective methods of synthesis number of novel compounds were elaborated. Heterocyclization of product 2,3-dichloro-4-[(3H-quinazoline-4-iliden)-hydrazono]-4H-naphtalen-1-one was carried out.

Keywords: 1,4-naphtoquinone, hydrazones, heterocyclization.

Актуальність роботи

Хінони та їхні похідні становлять неабиякий інтерес для фармакологів і вчених загалом, оскільки відома група хіміотерапевтичних препаратів, які містять ядро хінону. Тим не менш через відмінності в структурі і різноманітність фармакологічних ефектів, які вони проявляють, хінони не достатньо вивчені.

Похідні нафтохінону мають широкий спектр фармакологічних властивостей: вони проявляють антибактеріальну, протигрибкову, противірусну, інсектицидну, протизапальну та жарознижувальну властивості. Нафтохінони, що виділені з рослин, широко використовуються для лікування злоякісних пухлин і паразитарних захворювань.

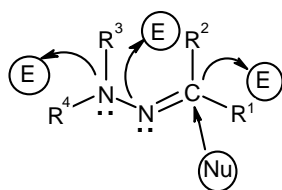
Інтерес до синтезу нових сполук з широким спектром дії зумовлений великою кількістю вже існуючих препаратів зі значними побічними ефектами, які потрібно мінімізувати. Наприклад, гідразин сульфат, що використовується при лікуванні раку, водночас є і канцерогеном. Отож, перед науковцями стоїть завдання синтезу діючих речовин, що мають максимальну фармакологічну дію і незначні побічні явища.

Мета роботи. Метою роботи є визначення оптимальної методики синтезу нових гідразонових похідних на основі 1,4-нафтохінону, їх синтез та подальша циклізація з утворенням гетероциклічних сполук.

Наукова новизна. Оптимізовано умови синтезу гідразонових похідних нафтохінону. Розроблено препаративні методики взаємодії 1,4-нафтохінону та гідразинів.

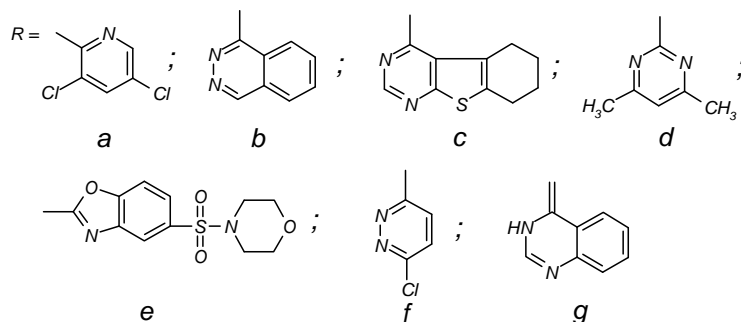
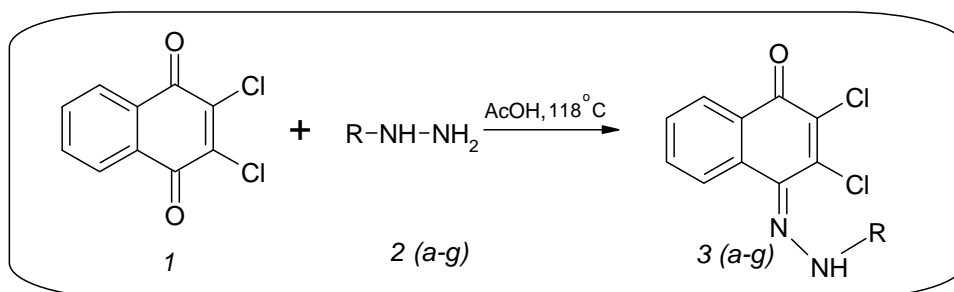
Основна частина

Гідрозони містять два зв'язані атоми азоту різної природи і С-N подвійний зв'язок, що є кон'югований із неподіленою парою електронів термінального атома азоту. Ці структурні фрагменти переважно відповідають за фізичні і хімічні властивості гідразонів. Обидва атоми азоту гідразонової групи є нуклеофільними. Атом вуглецю гідразонової групи має як електрофільний, так і нуклеофільний характер [1].

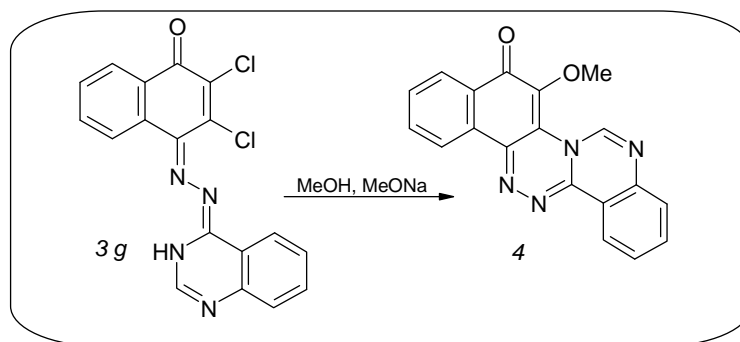


Завдяки здатності вступати в реакції з електрофільними та нуклеофільними реагентами гідразони широко використовуються в органічному синтезі, особливо в синтезі гетероциклічних сполук. Введення функціональних груп в молекули гідразону розширює область застосування останніх в органічному синтезі. Крім того, поєднання гідразонової групи з іншими функціональними групами призводить до утворення сполук з унікальними фізичними та хімічними властивостями. Гідразони, що містять атоми галогенів в α - чи β -положеннях, вивчалися протягом багатьох років як шляхи синтезу нітрил амінів [2] і 1,2-діаза-1,3-бутадієнів [3], які є активними інтермедіатами в хімії циклоприєднання. Амідразони і тиосемікарбазони є добре описаними завдяки їх біологічній активності і використанні в синтезі гетероциклічних сполук [1а,4].

Використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення, ми отримали ряд гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Синтез проводили з відповідними гідразинами **2a-g** в середовищі ацетатної кислоти при температурі кипіння розчинника.



При дослідженні хімічних властивостей отриманих похідних **3a-g** було встановлено, що продукт **3g** здатен вступати у реакцію гетероциклізації з утворенням відповідного продукту **4**. Гетероциклізацію здійснювали в суміші метилату натрію та метанолу.



Склад і будова підтверджена даними ^1H ЯМР-спектроскопії, елементного аналізу. Перебіг реакції контролювали методом ТШХ (ІПС : толуол : оцтова кислота=3:2:1).

Експериментальна частина. ^1H ЯМР-спектри продуктів записані на спектрографі Varian VRX 300MHz. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках “Silufol UV-254” і “Merk Kieselgel 60 F254”.

Методики одержання

2,3-Дихлоро-4-[(3,5-дихлоро-піридин-2-іл)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-он (3a)

До 0,5866 г (0,0026 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону в 30 мл оцтової кислоти додають 0,4599 г (0,0026 моль) (3,5-дихлоро-піридин-2-іл)-гідразину в 20 мл оцтової кислоти. Синтез проводять при температурі кипіння розчинника і постійному перемішуванні. Тривалість реакції – близько 2 годин. Одержаний продукт – осад 2,3-дихлоро-4-[(3,5-дихлоро-піридин-2-іл)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-он світлокоричневого кольору $m=0,43$ г (43 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,58 (s, 1H); 8,30 (m, 2H); 8,08 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,68 (m, 2H).

Обчислено ($\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}$), %: C 46,6; H 1,8; Cl 36,6; N 10,9; O 4,1.

Знайдено: C 45,7; H 2,1; Cl 4,5; N 9,8.

За наведеною методикою були отримані такі похідні 1,4-нафтохінону (**3b-g**):

2,3-Дихлоро-4-(фталазин-1-іл-гідразоно)-4Н-нафтален-1-он (3b)

Вихід $m=0,48$ г (48%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 11,30 (s, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,30 (m, 2H); 8,11 (d, 1H); 7,65 (m, 5H).

Обчислено ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$), %: C 58,6; H 2,7; Cl 19,2; N 15,2; O 4,3.

Знайдено: C 59, 2; H 2,4; Cl 19,8; N 14,6.

2,3-Дихлоро-4-[(6,7,8,9-тетрагідробензо[4,5]тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-он (3c)

Вихід $m=0,5$ г (50%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,30 (m, 3H); 7,68 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 2,56 (m, 2H); 1,81 (m, 4H).

Обчислено ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$), %: C 56,0; H 3,3; Cl 16,5; N 13,0; O 3,7; S 7,5.

Знайдено: C 55,4; H 3,7; Cl 16,2; N 13,5; S 7,2.

2,3-Дихлоро-4-[(4,6-диметил-піримідин-2-іл)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-он (3d)

Вихід $m=0,53$ г (53%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,28 (d, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,11 (s, 1H); 2,58 (s, 6H).

Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$), %: C 55,4; H 3,5; Cl 20,4; N 16,1; O 4,6.

Знайдено: C 56,1; H 3,9; Cl 15,4; N 4,2.

2,3-Дихлоро-4-[[5-(морфолін-4-сульфоніл)-бензооксазол-2-іл]-гідразоно]-4Н-нафтален-1-он (3e)

Вихід $m=0,24$ г (24%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 10,06 (s, 1H); 8,35 (m, 2H); 7,79 (m, 4H); 3,61 (m, 4H); 2,80 (m, 4H).

Обчислено ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$), %: C 49,7; H 3,2; Cl 14,0; N 11,0; O 15,8; S 6,3.

Знайдено: C 48,9; H 3,7; Cl 13,6; N 11,4; S 5,8.

2,3-Дихлоро-4-[(6-хлоро-піридазин-3-іл)-гідразоно]-4Н-нафтален-1он (3f)

Вихід $m=0,28$ г (28%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,30 (m, 2H); 7,91 (d, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,60 (d, 1H).

Обчислено ($\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$), %: C 47,6; H 2,0; Cl 30,1; N 15,8; O 4,5.

Знайдено: C 48,1; H 1,8; Cl 31,6; N 15,2.

2,3-Дихлоро-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-он (3g)

Вихід $m=0,54$ г (54%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 9,80 (s, 1H); 8,73 (m, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,38 (m, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,52 (m, 2H).

Обчислено ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$), %: C 58,6; H 2,7; Cl 19,2; N 15,2; O 4,3.

Знайдено: C 57,9; H 3,1; Cl 19,9; N 14,7.

7-Метокси-5,6а,13,14-тетрааза-піцен-8-он (4)

1,0854 г (0,0030 моль) 2,3-дихлоро-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)-гідразоно]-4Н-нафтален-1-ону (**3g**) кип'яють у суміші метилату натрію і метанолу. Реакцію проводять при постійному перемішуванні. Осаджують підкисленою водою і фільтрують. Отриманий осад 7-метокси-5,6а,13,14-тетрааза-піцен-8-он темно-коричневого кольору $m=0,36$ г (36%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 9,01 (s, 1H); 8,50 (m, 2H); 8,36 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 3,82 (s, 3H).

Обчислено ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$), %: C 69,5; H 3,7; N 17,0; O 9,8.

Знайдено: C 68,9; H 3,9; N 16,5.

Висновки

Вперше було синтезовано ряд гідразинвмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та було встановлено, що гідразон типу **3g** здатен піддаватися гетероциклізації з утворенням продукту 7-метокси-5,6а,13,14-тетрааза-піцен-8-он **4**.

1. (a) Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Sci. Synth.* 2004, 27, 671. (b) Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5629. 2. (a) Shawali, A. S.; Parkanyi, C. J. *Heterocycl. Chem.* 1980, 17, 833. (b) Shawali, A. S.; Edrees, M. M. *Arkivoc* 2006, (ix), 292. 3. (a) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Santeusano, S. *Arkivoc* 2002, (xi), 274. (b) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F. R.; Santeusano, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3109. 4. (a) Khafagy, M. M.; El-Maghraby, A. A.; Hassan, S. M.; Bashandy, M. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon* 2004, 179, 2113. (b) Aly, A. A.; Nour-El-Din, A. M. *Arkivoc* 2008, (i), 153. (c) Aly, A. A.; Brown, A. B.; El-Emary, T. I.; Ewas, A. M. M.; Ramadan, M. *Arkivoc* 2009, (i), 150.