

## СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ НОВИХ S-, N-, O-ВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Стасевич М.В., 2012

Наведено узагальнення досліджень з синтезу нових представників S-, N-, O-вмісних похідних 1,4-нафтохінону, пошуку серед них речовин з практичними властивостями та визначення перспективних «сполук-лідерів» в ряду синтезованих похідних 1,4-нафтохінону.

**Ключові слова:** нафтохінон, тіоли, сульф(о)нілхлориди, сульф(о)намід, сульфокислоти, гетероцикли

**The generalization of research of synthesis of new representatives of S-, N-, O-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, search among them the substances with practical properties and identification of perspective "compounds-leaders" in order of synthesized derivatives of 1,4-naphthoquinone are present in the article.**

**Keywords:** naphthoquinone, thiols, sulfe(o)nylchlorides, sulfe(o)namides, sulfoacids, heterocycles

### Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень та публікацій

Сьогодні одним із найважливіших питань органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук і вивчення взаємозв'язку між їх будовою, реакційною здатністю та біологічною дією. Це викликано необхідністю створення нових ефективних лікарських препаратів. Особливе місце в таких дослідженнях займають різноманітні сульфуро-, оксиген- та нітрогеновмісні хіноїдні сполуки, серед яких вирізняються тіоли, сульфід, сульфенамід, сульфокислоти та їхні гетероциклічні похідні нафтохінонів.

Значна кількість похідних 1,4-нафтохінону проявляє високу антибактеріальну та фунгіцидну активність, вони також можуть використовуватись як інсектициди. Також були виявлені сполуки з протівірусною, протитуберкульозною, антибіотичною, антималярійною дією та які можуть застосовуватись як лікарські засоби для лікування респіраторних захворювань [1–17]. Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовуються при лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу у головний мозок, атеросклерозу) і мають високу антиоксидантну [18], цитолітичну та цитостатичну активність [19]. Серед амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону виявлені речовини з антигіпоксичною, редуцтазною, антиангінальною та протиішемічною активністю [20–24]. Гетероцикли на основі похідних 1,4-нафтохінону мають цінні властивості і застосовуються як антимікробні, протипухлинні препарати, лікарські засоби, барвники, каталізатори тощо. Як протипухлинні засоби відомі речовини з хіноїдним фрагментом: мітоміцин С, брунеоміцин, нафтиридиноміцин, U-58431 та ін. [25–29]

**Мета роботи** – навести результати дослідження з цілеспрямованого синтезу нових представників S-, N-, O-вмісних похідних 1,4-нафтохінону та пошуку серед ряду одержаних сполук речовин з цінними властивостями; встановити залежності «структура–дія» на основі біологічного скринінгу; визначити перспективні сполуки «сполук-лідерів» в ряду синтезованих похідних 1,4-нафтохінону, прогноз фармакологічної активності за допомогою комп'ютерно-розрахункових методів із залученням он-лайн програмного забезпечення та кореляції одержаних результатів комп'ютерного скринінгу з експериментально одержаними даними.

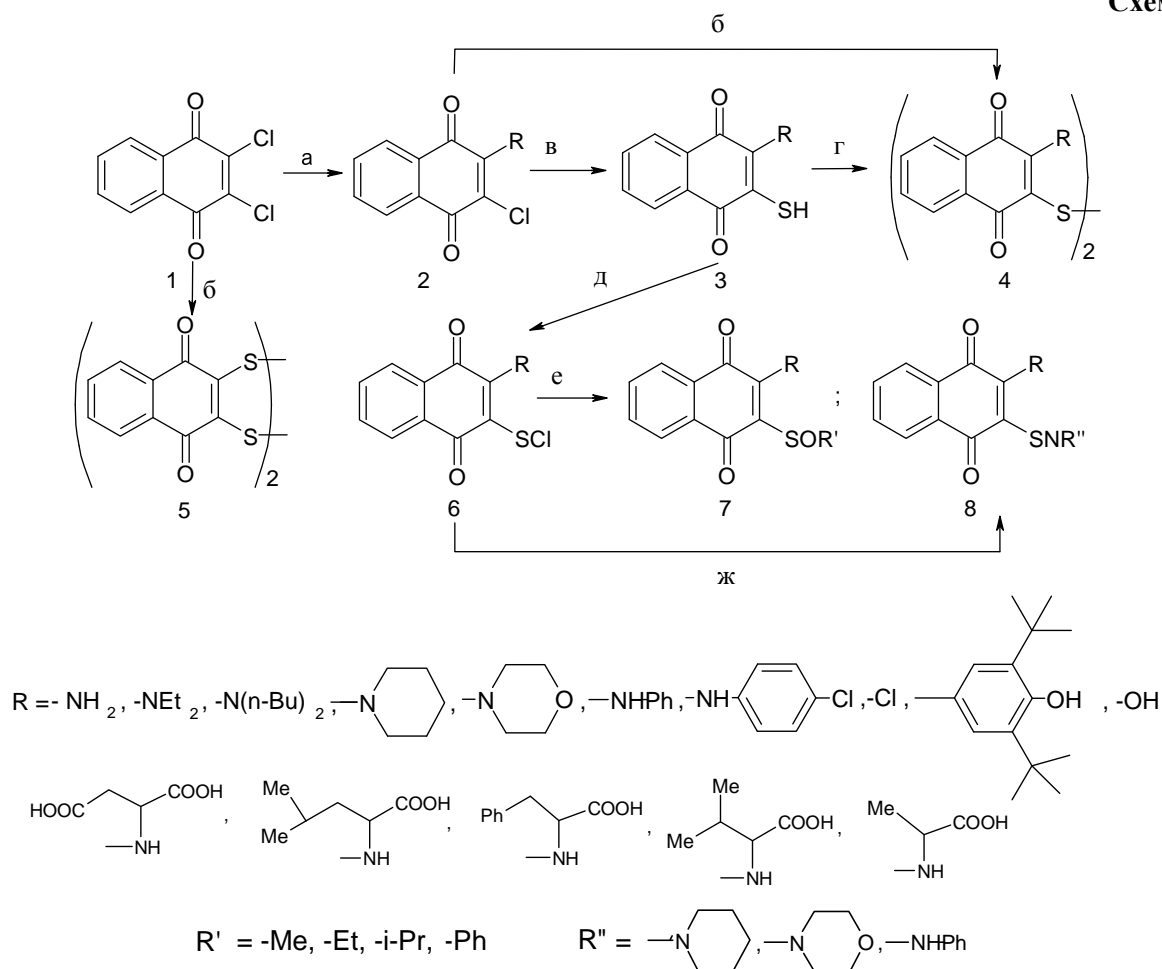
### Обговорення результатів.

Як вихідні сполуки були використані 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінони **2**, одержані з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1** (схема 1, шлях а).

**Синтез дисульфідів 4, 5** (схема 1, шлях б) був проведений взаємодією 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **2** з дисульфідом натрію, роданідом калію з подальшим гідролізом тіоціанатів або окисненням 2-R-3-меркапто-1,4-нафтохінонів **3** пероксидом водню або нітратною кислотою (шлях г) [30, 31].

**Синтез 2-заміщених-3-меркапто-1,4-нафтохінонів 3** (схема 1, шлях в) був проведений взаємодією 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **2** з: сульфідом натрію у воді з подальшим підкисленням реакційної суміші; тіосечовиною з подальшим лужним гідролізом ізотіуронової солі і підкисленням реакційної маси; з тритіокарбонатом натрію з подальшим підкисленням реакційної суміші; тіосульфатом натрію з подальшим підкисленням реакційної суміші [30–33].

Схема 1



Одержані тіоли **3** є проміжними продуктами для подальших хімічних перетворень з метою синтезу нових біологічно активних сполук.

**Синтез сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону 6** (схема 1, шлях д) [31, 34]. Досліджено хлороліз тіолів 1,4-нафтохінону **3** під дією трьох хлоруючих агентів - хлору, сульфурил хлориду і N-хлорсукциніміду в присутності каталізаторів і без них. Хлороліз тіолів 1,4-нафтохінону **3** хлором і сульфурил хлоридом здійснювався з різних співвідношенням реагентів. Для тіолів кращим співвідношенням виявилось тіол : хлоруючий агент - 1:1,4. Малий надлишок хлора приводить до зниження виходів сульфенхлоридів та збільшення кількості дисульфиду. Було встановлено, що високі виходи сульфенхлоридів спостерігаються при взаємодії тіолів з N-хлорсукцинімідом або хлором в інертних розчинниках при кімнатній температурі.

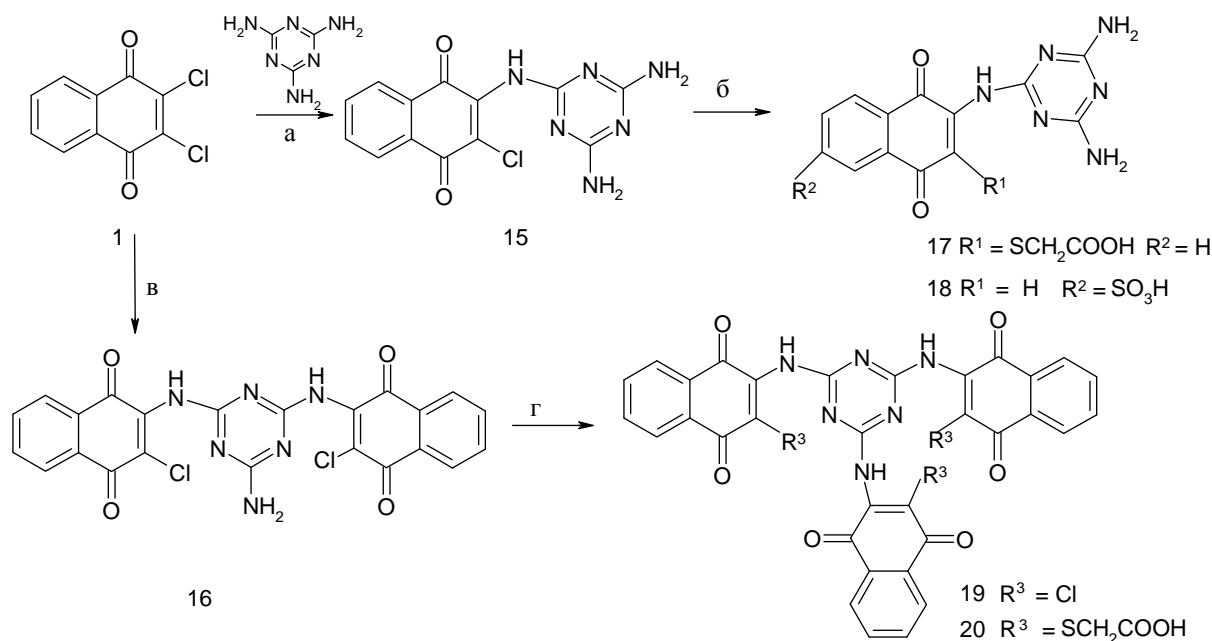


**Синтез сульфохлоридів заміщеного 1,4-нафтохінону 12** [36] (схема 2). проводили окиснювальним хлоруванням тіолів хлором в льодяній оцтовій кислоті або сульфурил хлоридом в оцтовій кислоті (шлях е), а також взаємодією сульфокислот із хлористим тіонілом у хлороформі (шлях д). Останній шлях виявився найефективнішим, про що свідчили високі виходи цільових продуктів (76–89 %). Оскільки одержані хлорангідриди сульфокислот 1,4-нафтохінону **10** є цікавими сполуками з погляду пошуку нових біологічно активних сполук, логічним продовженням хімії сульфокислотних похідних 1,4-нафтохінону став синтез сульфоніламідних сполук **13**.

**Синтез сульфоніламідів 13** (схема 2, шлях ж) був проведений в толуені при нагріванні у присутності основи взаємодією сульфохлоридів **12** з N-нуклеофілами з одержанням ряду нових сполук [36].

Цікавим напрямком хімії заміщеного 1,4-нафтохінону став **синтез мелаїнопохідних 1,4-нафтохінону** (схема 3), синтетичний потенціал яких відкриває нові напрями синтезу з метою одержання нових речовин, цікавих з погляду фармацевтичної і органічної хімії. Вихідними сполуками були 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон **1** та мелаїн, які брали у різних співвідношеннях з утворенням відповідних моно- **15** (шлях а), ди- **16** (шлях в) та тримелаїнозаміщених 1,4-нафтохінонів **19** (шлях г) [37]. На основі мономелаїнонафтохінону **15** та тризаміщеного мелаїну **19** були синтезовані нові похідні типу **17**, **18** та **20**.

Схема 3



### Нові гетероциклічні системи 1,4-нафтохінону

**Фталоїлпіроколінові та тіофенові похідні нафтохінону.** Синтез 1-карбетокси-2,3-фталоїлпіроколіну **23** [38] був проведений взаємодією 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1** з етиловим естером ацетооцтової кислоти і піридином при кімнатній температурі в етанолі (схема 4, шлях а). При гідролізі розчином етилату натрію в етанолі була отримана натрієва сіль, яка при підкисленні утворювала 2,3-фталоїлпіроколін-1-карбонову кислоту **24** (шлях б). Остання була перетворена в хлорангідрид **25** (шлях в) обробкою хлористим тіонілом, на основі якого було отримано ряд амідних **27** (шлях г) та естерних **26** (шлях д) похідних 2,3-фталоїлпіроколін-1-карбонової кислоти [38].

Взаємодією 2-аміно-4,9-діоксо-4,9-дигідронафто[2,3-б]тіофен-3-етилкарбоксилату **28**, одержаного в роботі (шлях ж) [39], з дихлоротрифенілфосфораном були синтезовані 2-ариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-б]тіофен-4,9-діони **29** [40] (шлях з), на основі яких було синтезовано нові гетероциклічні сполуки: оксазинтриони **32** (шлях к) піримідинтриони **31**, **33** (шляхи і, к) та піримідинтетраон **30** (шлях е) [40].

**Гетероцикли на основі сульфенілхлоридів заміщеного 1,4-нафтохінону** (схема 5). Було синтезовано нових S- та N-вмісні гетероцикли заміщеного 1,4-нафтохінону при взаємодії сульфенілхлоридів [41, 42] з циклопентадієном, диметилбутадієном та стиролом у присутності триетиламіну. Було досліджено, що такі реакції відбувались через стадію утворення нестабільних тіокетонів **6'** та

імінотіокетонів **6''**, які, *in vitro* при охолодженні реакційної суміші до  $-5 \div -10^\circ\text{C}$  утворювали 2-тіабіцикло[2.2.1]гептенів **34**, тіопіранові **35** та тіазинові **36** похідні заміщеного 1,4-нафтохінону.

Схема 4

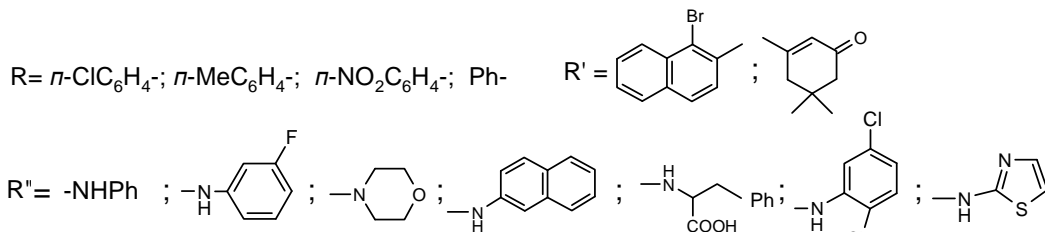
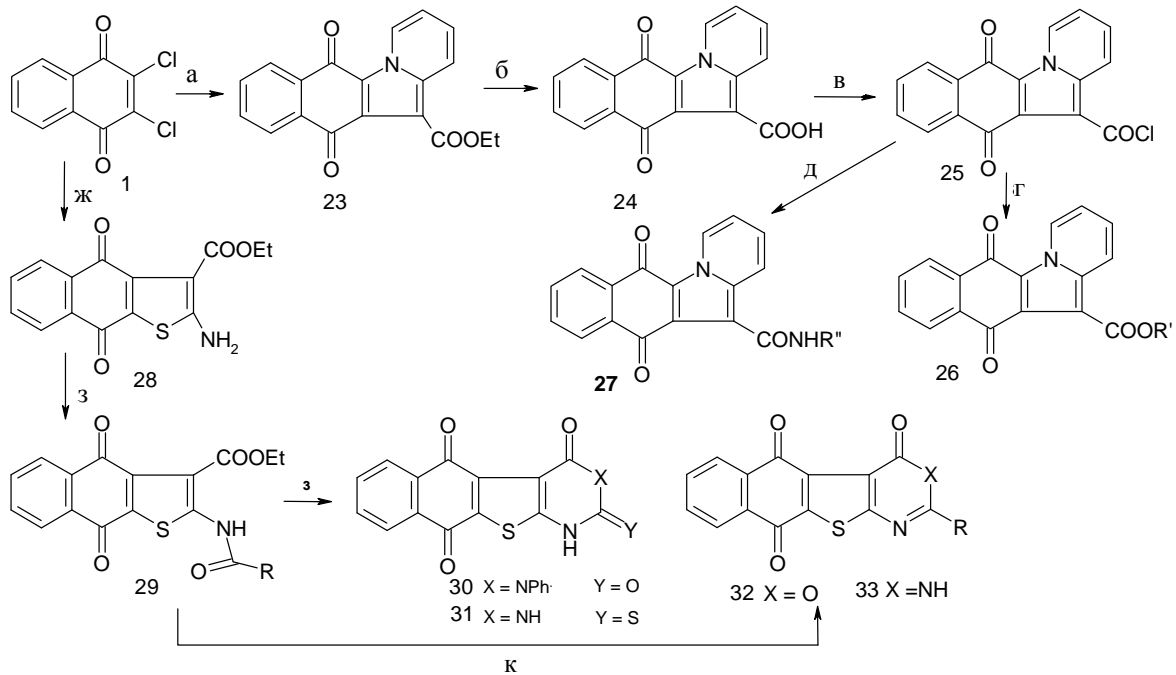
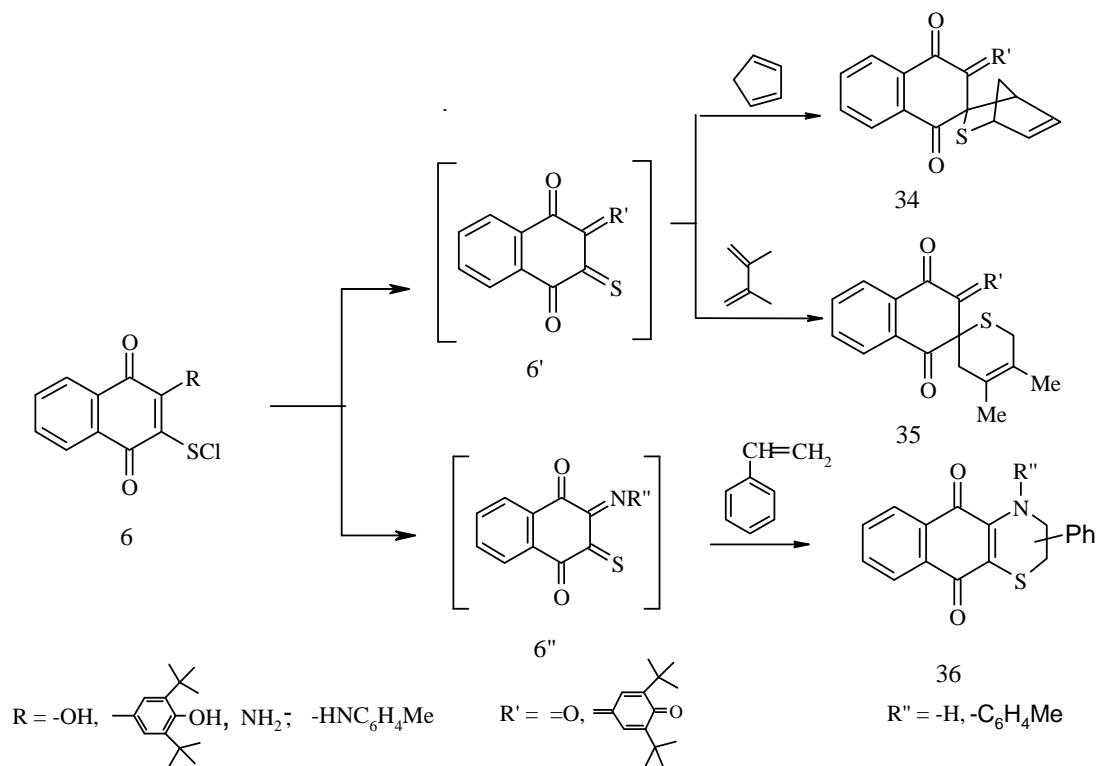


Схема 5



**6,7-(N-,O-)Гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону** [43]. Нові тiazольні та оксазольні гетероцикли, конденсовані на основі ацилпохідних **38**, одержані і описані у роботі [44]. Досліджено, що у даних реакціях гетероциклізації амінопохідних 1,4-нафтохінону у лужному середовищі і у м'яких умовах утворюються імідазольні похідні **39**, а у кислому середовищі при нагріванні відбувається відщеплення амінного замісника у положенні 6 з утворенням оксазольного циклу **40** (схема 6).

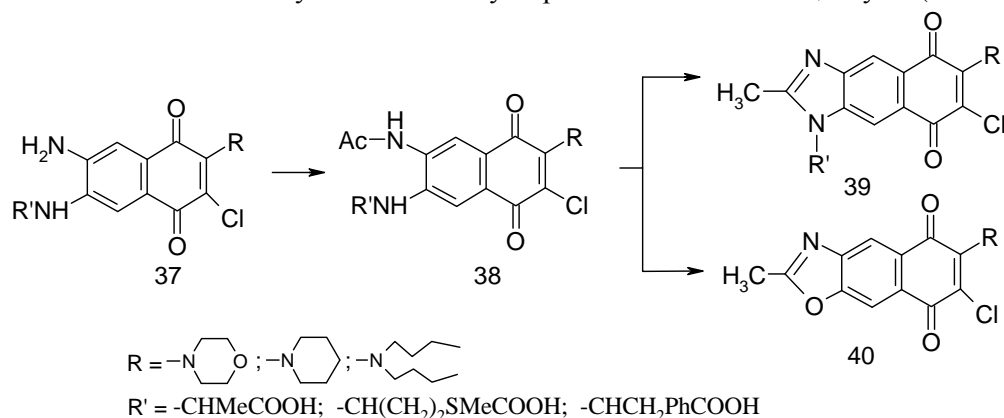
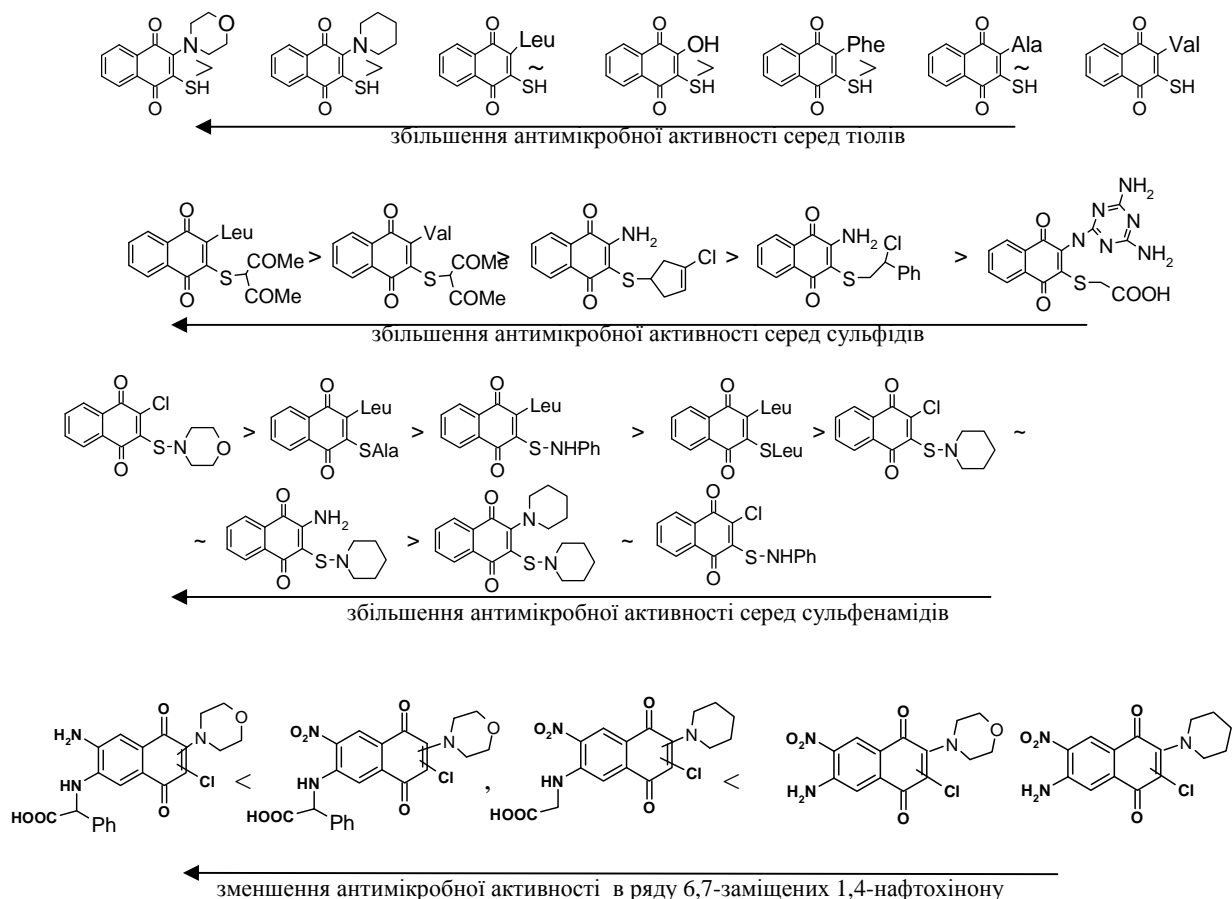


Схема 6



### Біологічна активність сульфуровмісних похідних 1,4-нафтохінону

Перспективним напрямком для реалізації запланованого синтезу нових сполук є використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми *PASS C&T*. Проведений комп'ютерний прогноз спектра біологічної активності синтезованих похідних заміщеного 1,4-нафтохінону показав перспективні напрямки досліджень ( $P_a > 0,5$ ) синтезованих сполук, зокрема на антибактеріальну, фунгіцидну, токсичну, протипухлинну, кардіоваскулярну, протизапальну, протимік-

робну, акарицидну дію тощо, що стало основою для синтезу нових сірковмісних сполук в ряду нафтохіноїдних похідних та пошуку серед них ефективних, насамперед протимікробних речовин.

Вивчення антимікробної активності синтезованих сполук [33, 45] вивчали на штаммах тест-культур: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger*, *Candida tenuis* та *Candida albicans*. Експериментальний біологічний скринінг показав, що частина сполук виявила помірно виражену антимікробну активність, проте були відзначені речовини з яскраво вираженою антибактеріальною дією стосовно грампозитивних та грамнегативних бактерій та фунгіцидною активністю стосовно штамів грибів *A. niger* та *C. tenuis*, для яких були визначені ефективні концентрації. Одержані дані антимікробної активності досліджених сполук дозволили вивести кореляцію «структура – антимікробна активність» в рядах тіолів, сульфідів, сульфенамідів та 6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів:

Дослідження з визначення рістрегулюючої дії показали, що досліджені сполуки є рістрегуляторами і при дії на насіння сільськогосподарських культур таких, як овес, крес-салат та *Allium cepa*, підвищують їх схожість, збільшують розміри проростків та біомаси, а також можуть бути запропоновані для створення засобів, які б одночасно могли запобігати грибковим і бактеріальним захворюванням рослин. Одержані дані досліджень синтезованих сульфідів та сульфенамідів дали змогу виділити перспективні «сполуки-лідери», для яких було проведено визначення гострої пероральної токсичності, які показали що серед досліджених речовин є мало- та середньотоксичні [45].

Для синтезованих амінокислотних та гетероциклічних похідних 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону були проведені дослідження ембріотоксичності та серед них виявлені сполуки типу **37**, зокрема 2-морфоліно-3-хлоро-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону та 2-піперидино-3-хлоро-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону, які в концентрації  $1 \cdot 10^{-3}$  мкг/мл приводили до зупинки розвитку та подальшої загибелі зародків *Misqurnus fossilis* L. [46]. У концентраціях  $1 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-7}$  та  $1 \cdot 10^{-9}$  мкг/мл у незначній кількості зародків (менше 5 %) спостерігалось нормальне формування зародкових клітин – закладання ЦНС, завершувався процес обростання жовтка бластодермою, рівномірне утворення бластомерів, зародки були витягнуті у довжину у 25 % – спостерігався аномальний розвиток, для решти – спостерігалася загибель впродовж доби на певних етапах розвитку ембріонів. Зародки, які пройшли ці етапи розвитку, були виявлені за умов впливу досліджуваних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, причому вплив піперидинового циклу викликав більшу ембріонотоксичність, ніж морфоліновий. Дослідження імідазольних циклів типу **39** з морфоліновим, дитретбутильним, аланіновим, метіоніновим та гліциновим фрагментами в концентраціях  $1 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-7}$  та  $1 \cdot 10^{-9}$  мкг/мл показали, що дитретбутильний замісник викликає загибель ембріонів *Misqurnus fossilis* L. в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  мкг/мл, тоді, як морфоліновий фрагмент за наявності гліцинового замісника в імідазольному циклі в усіх досліджуваних концентраціях сприяє розвитку ембріонів, не викликаючи жодних морфологічних змін та у концентраціях  $1 \cdot 10^{-7}$  та  $1 \cdot 10^{-9}$  мкг/мл і підвищує здатність до виживання порівняно з контрольним дослідом, що пояснюється антимікробною дією одержаних сполук.

Аналіз теоретично (за програмою *PASS C&T*) та експериментально одержаних даних антибактеріальної, фунгіцидної активності та ембріонотоксичності синтезованих сполук показує, що комп'ютерний скринінг для багатьох сполук підтверджується результатами експериментальних біологічних та фізіологічних досліджень. Дані проведених досліджень в ряду S-, N-, O-вмісних 1,4-нафтохінонів дали змогу вивести кореляцію в ряду «структура – дія» та виділити перспективні «сполуки-лідери».

### Висновки

Результати проведеної роботи свідчать як про наукову новизну, так і про практичну цінність отриманих результатів, зокрема дослідження біологічної дії, що є платформою для подальших досліджень за перспективними напрямками, зокрема на антимікробну та протипухлинну дію, передбачених комп'ютерним скринінгом, а також для розроблення та створення нових безпечних субстанцій.

1. K. Miyaki, N. Ikeda, J. Pharm. Soc. Japan., 73, 961(1953). 2. V. Amorogi and coll., Brit. J. Pharmacol, 40, 871 (1970). 3. Д.Г. Затула, И.Ф. Владимирцев, В.И. Черкасов, И.М. Редько, С.Р. Резник, Физиол. актив. вещества. Респ. межвед. сб, 6, 30 (1974). 4. Л.Н. Литвиненко, Защита нефтепродуктов от действия микроорганизмов, Химия, Москва, 1977. 5. С.К. Ryu, H.J. Kim, Arch. Pharm. Res., 139, 17 (1994). 6. С.К. Ryu, Y.J. Sun, J.Y. Shim, H.J. You, K.U. Choi, H. Lee, Arch. Pharm. Res., 784, 25 (2002). 7. Н.Н. Мельников, К.В. Новожиллов, СР. Велан, Т.Н. Пылова, Справочник по пестицидам, Химия,

Москва, 1985. 8. M. R. Fesen, K. W. Kohn, F. Leteurte, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 2399 (1993). 9. I. Oeriu, M. Cracea, *Журн. общ. химии*, 33, 1127 (1963). 9. R. Kowalik, *Prace Glown. Inst. Chem. Przemysl.*, 2, 51 (1951). 10. Fieser L.F., Berliner E., Bondhus F. J. and coll., *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3151 (1948). 11. H. H. Эмануэль, *Пути синтеза и изысканий противоопухолевых препаратов*, Медгиз, Москва, 1962. 12. K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa, *Japan. J. Med. Sci. E. Biol.*, 12, 473 (1959). 13. S. Sakai, K. Minoda, G. Saito, F. Fukuoka, *Gann*, 46, 59 (1955). 14. J.S. Webb, D.B. Cusulich, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3185 (1962). 15. J. Sygyrch, F. Brisse, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, 4021 (1974). 16. H. Hoeksema, W.C. Krueger, *J. Antibiot.*, 33, 919 (1980). 17. Картофлицкая А.П., Степанюк Г.И., Юшкова В.В., Маринцова Н.Г., Новиков В.П. // *Хим. фармацевтический журнал*. – 1997. Т.31. – № 6. – С.130 – 131. 18. Hyun-Jung L., Myung-Eun S., Chong-Ock L. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2003. № 11 – S. 1511-1519 19. Lebedev A.V., Levitskaya E.L., Tikhonova E.V., Ivanova M.V. // *Biochemistry*. – V. 66. – № 8. – 2001, P. 885-893. 20. Л.Р. Журахівська, Є. І. Абдерахім, О.З. Комаровська-Порохнявець, Н.Г. Маринцова, В.И. Лубенець, Г.И. Степанюк, О.И. Тендита, Д.Ю. Макончук, В.М. Листун, В.П. Новіков, Пат. 4924 України № 20040503933; Бюл., № 2, 8 (2005). 21. А.П. Картофлицька, С.Е. Костюкова, Г.И. Степанюк, В.П. Новіков, В.В. Юшкова, Пат. 37545 А України; Бюл. № 4, 35 (2001). 22. Н.Г. Маринцова, А.П. Картофлицька, О.Г. Мусич, Ю.П. Дяк, В.П. Новіков, Ю.В. Карабанов, Пат. України №. 23440; Бюл., № 7, 16 1998. 23. Л.Р. Журахівська, А. Ель-Ідрисси, О.З. Комаровська-Порохнявець, В.В. Новіков, Н.Г. Маринцова, В.И. Лубенець, Г.И. Степанюк, О.И. Тендитна, Д.Ю. Макончук, В.М. Листун, Пат. 4924 України № 20040503933; Бюл. № 2, 8 (2005). 24. О.Б. Миколів, Л.Р. Журахівська, О.З. Комаровська-Порохнявець, Н.Г. Маринцова, В.П. Новіков, Г.И. Степанюк, Р.О. Шеремета, О.С. Пашинська, Н.Г. Степанюк, Пат. 19337 України. № и 200606268; Бюл. № 2, 36 (2006). 25. Takano K., Yamada M., Hirokawa Y. // *Japan. J. Med. Sci. E. Biol.*, 1959. 12, 473-478. 26. Sakai S., Minoda K., Saito G., Fukuoka F. // *Gann*, 1955, 46, 59-66. 27. Webb J.S., Cusulich D.B. Et.al. – *JACS*.- 1962, V-84. P – 3185. 28. Sygyrch J., Brisse F, Hanessian S. // *Tetrahedron Lett.* – 1974. P 4021. 29. Hoeksema H., Krueger W.C. // *J. Antibiot.*, 1980, V. 33, P. 919. 30. M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, [Et al.] // *Heteroatom Chemistry*. – 2005. – Vol.16., № 3. – P.205-211. 31. M. Stasevych, M. Semenjuk, I. Mandzya, M. Plotnikov, [Et al.] // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2007. – Vol.1., № 1. – P. 35-40. 32. Плотніков М.Ю., Платонов М.О., Канюка Ю.В., Коліда С.С., [та ін.] // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка”*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2007. – № 590. – С. 99-105. 33. M. V. Stasevych, V. G. Chervetsova, M. Yu. Plotnikov, M. O. Platonov, [Et al.] // *Ukrainika Biorganica Acta*. – Т. 4., № 2. – 2006. – р.33-39. 34. M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, [Et al.] // *Heteroatom Chemistry*. – 2005. – Vol.16., № 7. – P.587-598. 35. Платонов М.О. Синтез та дослідження нових сульфокислотних похідних нафтохінону: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.03 / Платонов Микола Олександрович. – Львів. – 2009. – 159 с. 36. М.О. Платонов, М.Ю. Плотніков, М.В. Стасевич, Н.Я. Монька, С.С. Коліда, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков. // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка”*, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2007. – № 590. – С. 114-117. 37. Семенюк М.І. Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка”*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2008. – № 622. – С. 36-37. 38. M. V. Stasevych, M. Yu. Plotnikov, M. O. Platonov, S. I. Sabat, [Et al.] // *Ukrainika Biorganica Acta*. – 2007. – Vol. 5., № 2. – P.39-43. 39. M.V. Stasevych, S.I.Sabat, M.I. Semenjuk, R.Ya.Musyanovych, [Et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2008. – Vol. 44, № 7. – P.897-898. 40. M. Stasevych, S. Sabat, R. Musyanovych, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology*. – Vol.2., №3. – 2008. – P. 157-162. 41. Стасевич М.В., Мандзя І.Р., Семенюк М. І., Кузик О.І., Величко Г.Б., Мусянович Р.Я. // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка”*, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2007. – № 590. – С. 128-132. 42. Бучкевич І.Р., Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Лубенець В.И., Новіков В.П. // *"Химия гетероциклических соединений"*. – №4(514). – 2010. – С. 632-634. 43. I. Buchkevych, M. Stasevych, R. Musyanovych, V. Novikov, in *Proceeding of Scientific Conference "Organic chemistry"*, Kaunas, Lithuania, 2010, p. 11. 44. Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В., Лубенець В.И., [та ін.] // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка”*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – № 644. – 2009 р. – С. 111-114. 45. Стасевич М.В., Червецова В.Г., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. // *Вісник Нац. ун-ту „Львівська політехніка”*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2005. – № 536. – С. 97-108. 46. І. Бучкевич, О. Яремкевич, О. Фігурка, О. Станько, М. Стасевич, Р. Мусянович, В. Новіков, *Ukrainika Biorganica Acta*, 1, 34 (2010).