

М.В. Русин, О.Б. Миколів, С.І. Троценко, С.В. Хом'як,  
Ю.А. Думанська, М.Б. Стець, Н.Г. Марінцова  
Національний університет "Львівська політехніка",  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОПОХІДНИХ 1,2-НАФТОХІНОНУ

© Русин М.В., Миколів О.Б., Троценко С.І., Хом'як С.В.,  
Думанська Ю.А., Стець М.Б., Марінцова Н.Г., 2007

Описано одержання амінопохідних 1,2-нафтохінону. Вивчено вплив рН середовища на перебіг реакції. На основі отриманих продуктів синтезу здійснено фізико-хімічні дослідження.

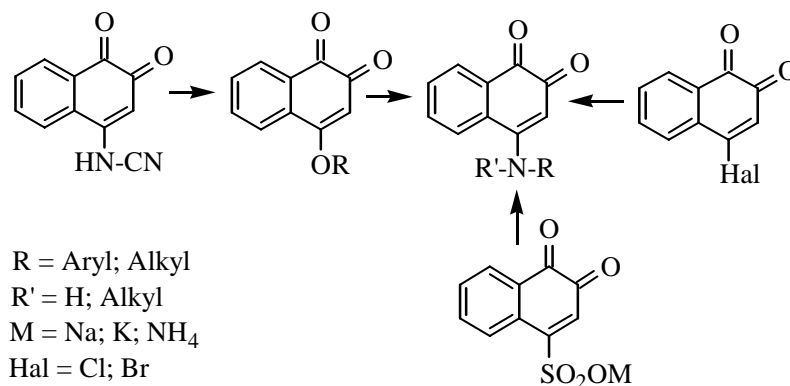
The receipt of aminoderivates of 1,2-naphthoquinone is described. The influence of pH environment on motion of reaction is studied. On the basis of the got products of synthesis physical and chemical properties are investigated.

**Постановка проблеми.** Нафтохінони мають важливе значення в органічній та фармацевтичній хімії і завдяки своїм властивостям вивчені достатньо добре. Вони широко використовуються в медицині, сільському господарстві як фунгіциди, гербіциди, стабілізатори росту. Відомо, що 1,2-нафтохінони (також відомі як орто-нафтохінони) широко досліджуються і на сьогодні теж знайшли застосування в медицині та галузях народного господарства. Існує велика кількість о-нафтохінонів, які заміщені в четвертому положенні. Цікавим і перспективним є вивчення амінозаміщених 1,2-нафтохінону та їх амінопохідних. Поєднання в одній структурі 1,2-нафтохінону та амінів, зокрема амінокислот, забезпечить підсилення біологічної активності та надає водорозчинність, що може бути використане під час синтезу нових лікарських препаратів. Похідні цього класу сполук володіють антиоксидантною, фунгіцидною, протираковою властивостями. А сульфаміди проявляють протимікробну дію. Відомо, що амінокислоти мають центральне функціональне і структурне значення в білках. Тому хіноїдні амінопохідні можна використовувати як будівельні блоки в синтезі нових препаратів потенційної терапевтичної дії.

**Мета роботи.** Взаємодія аміновмісних сполук з амонієвою та натрієвою солями 1,2-нафтохінону. Фізико-хімічні дослідження одержаних продуктів синтезу.

**Аналіз попередніх досліджень і публікацій.** Загалом взаємодія 1,2-нафтохінонів з амінами вивчена достатньо добре [1–3]. Проводилися дослідження як з ароматичними, так і з аліфатичними амінами. Існує декілька шляхів синтезу 4-амінопохідних-1,2-нафтохінону (схема 1):

Схема 1



Однак умови проведення реакції, які є характерними для цих амінів, не підходять для амінокислот. Відомо, що амінокислоти містять одночасно дві протилежні за властивостями групи –

основну ( $-\text{NH}_2$ ) і кислотну ( $-\text{COOH}$ ). У кристалічному стані вони існують у вигляді внутрішніх солей – цвітер-іонів. У водних розчинах форма існування амінокислот залежить від рН середовища.

Щодо сульфонату 1,2-нафтохінону, то сульфогрупа рухлива і у разі дії теплої розчину сульфатної кислоти чи лугу заміщається гідроксилом з утворенням 2-окси-1,4-нафтохінону [4]. Спершу таку взаємодію розглядав Фолін [5]. У його роботі 1,2-нафтохінон-4-сульфонат був представлений як реагент для коліметричного визначення амінокислот. Метод Фоліна відзначався простотою. Кольори розчину реакційної суміші залежали від температури в слабко лужному середовищі.

Х. Сауріна в статті [6] для визначення амінокислот пропонує метод спектрографічного титрування. У цьому методі отримують тривимірний графік залежності оптичної густини реакційної суміші амінокислота–1,2-нафтохінон-4-сульфонат від рН. Використання цього методу дозволило знайти оптимальне значення рН.

В описаних статтях проводили тільки аналітичні дослідження амінокислотних похідних 1,2-нафтохінону без виділення кінцевих продуктів.

**Експериментальна частина.** Досліджували взаємодією аліфатичних та ароматичних первинних амінокислот (2) – амінооцтова кислота (2a), тирозин (2b), фенілаланін (2c), лейцин (2d), метіонін (2e), аланін (2f), аспарагін (2g), стрептоцид (2h), сульфанілова кислота (2i) – з амонієвою та натрієвими солями 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти (1).

Реакції проводили двома шляхами.

1. Реакції між амінокислотами та амонієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфату проводили в буферному гідрокарбонатному розчині (рН=8) при температурі  $t=30-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  і перемішуванні протягом двох годин (схема 2). Реакційна суміш забарвилась в насичений коричневий колір розчину. Розчин витримували добу при кімнатній температурі.

Продукт синтезу виділяли пониженням рН до 2 додаванням 0,1М розчину  $\text{HCl}$ . Спостерігалася зміна забарвлення реакційної маси з коричневого в червоний колір. Суміш витримували протягом доби.

Важливим було дотримання вказаних значень рН середовища. Якщо  $\text{pH}>8$ , то сульфоїкислота 1,2-нафтохінону перетворюється на 2-окси-1,4-нафтохінон [4], а при  $\text{pH}<2$  продукт реакції не утворюється.

Приготування буферного розчину з рН=8: 5 мг гідрокарбонату натрію розчинили в 100 мл води. До 50 мл (0,06 моль) буферу додали 0,0008 моль амонієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти та 0,0008 моль амінокислоти. Перемішували та нагрівали до  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом двох годин. Для пониження рН до 2 додавали до реакційної маси 50 мл 0,1 М розчину хлорводневої кислоти. Суміш витримували протягом доби при кімнатній температурі. Осад, що випав, фільтрували, промивали водою, сушили.

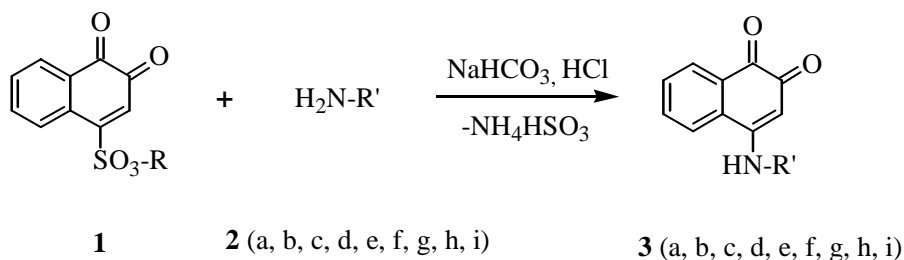
2. Реакції між натрієвою сіллю 1,2 – нафтохінон-4-сульфоїкислоти та амінами проводили у водно-спиртовому середовищі (схема 2). Натрієву сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти розчиняли в дистильованій воді, при кімнатній температурі. Далі до реакційної суміші додавали попередньо розчинені, в спирті, амінокислоти і продовжували перемішувати приблизно протягом 2 год. Розчин поступово темнів і набував темно-вишневого або коричневого забарвлення. Після підкислення концентрованою соляною кислотою, випадав осад, який відфільтровували і висушували на повітрі.

У разі взаємодії з стрептоцидом з реакційної суміші випадав осад яскраво-оранжевого кольору, а при взаємодії з сульфаніловою кислотою червоного.



У разі взаємодії з тирозином реакція при кімнатній температурі не відбувалася. При температурі  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  розчин поступово починав темніти, а при температурі  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  тирозин повністю розчинявся.


Продукти реакції (3) частково розчинні в етиловому спирті, ацетоні та у воді, добре розчиняються в метиловому спирті. Розчинність амінокислотних похідних у тому чи іншому розчиннику залежить від структури самої амінокислоти. Чим більший вуглецевий ланцюг сполуки, тим важче вона буде розчинятись у воді.


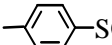
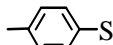
Дослідження одержаних сполук проводили на приладі SPECORD M-40 в області 240–500 нм, в етиловому спирті, в односантиметрових кюветах.



R: -Na, -NH<sub>4</sub>.

R': -CH<sub>2</sub>-COOH (a); HOOC-CH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>C--OH (b); HOOC-CH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>C- (c);

HOOC-CH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>C--CH<sub>3</sub> (d); HOOC-CH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub> (e); HOOC-CH<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>C (f);

HOOC-CH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>C--NH<sub>2</sub> (g); -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (h); -SO<sub>3</sub>H (i).

УФ-спектр амонійної солі 1,2-нафтохінон-4-сульфонату у ділянці 240–500 нм характеризується двома піками 250 нм і 360 нм. З одержаних результатів видно, що піки УФ-спектрів досліджуваних похідних амінокислот коливаються в межах 400–500 нм, що дає можливість стверджувати про утворення нових речовин. Отримані результати показані на рис. 1, 2.

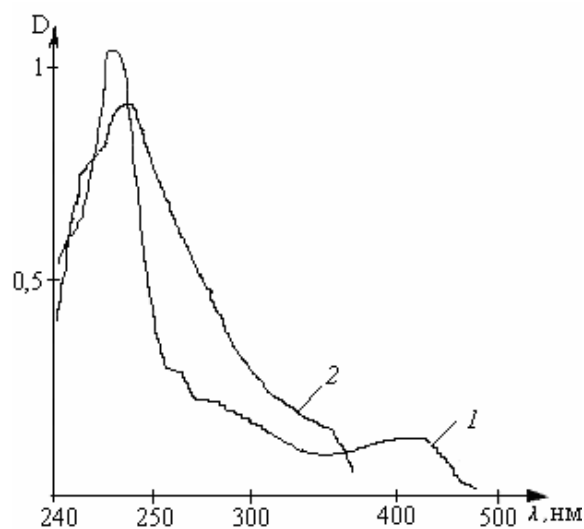
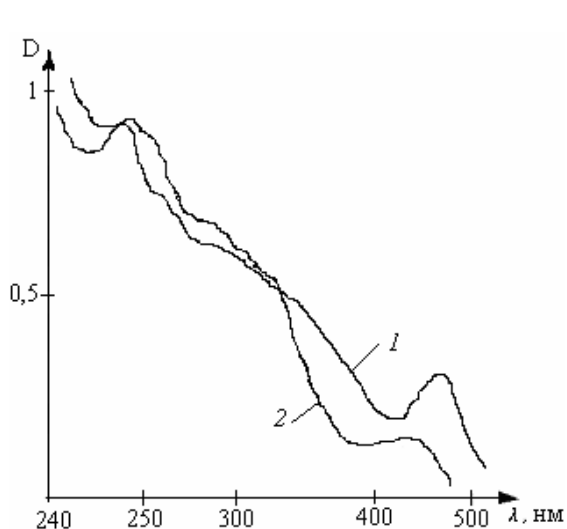


Рис. 1. УФ-спектр:

1. 1,2-нафтохінон-4-тирозин,  
2. 1,2-нафтохінон-4-лейцин

Рис. 2. УФ-спектр:

1. 1,2-нафтохінон-4-аланін,  
2. 1,2-нафтохінон-4-гліцин

**Висновки.** Було отримано амінопохідних 1,2-нафтохінону на основі амонієвої та натрієвої солей 1,2-нафтохінон-4-сульфонату. Структура та властивості одержаних сполук підтверджені фізико-хімічним аналізом та УФ-спектрами. Є доцільним проведення мікробіологічних досліджень одержаних речовин та порівняння їх з вже існуючими препаратами.

1. Schresta-Dawadi P., Bitter S., Fridkin M., Rahimpour S. On the synthesis of naphthoquinonyl heterocyclic aminoacids // *Synthesis*.-1996.-1468. 2. Kallmayer H., Kruppert C. Reactions between 1,2-naphthoquinones and arylhydrazines // *Pharmazie*. – 2000. – 11. – 817. 3. Schmidt E.