

М.І. Семенюк, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

СИНТЕЗ МЕЛАМІНОПОХІДНИХ ЗАМІЩЕНОГО 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Семенюк М.І., Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Новіков В.П., 2008

Розроблено препаративні методи синтезу нових меламінопохідних заміщеного 1,4-нафтохінону. Виконано попередній біологічний скринінг, який підтверджує доцільність подальших досліджень.

The methods of preparations synthesis of new substituted melaminderivates 1,4-naphthoquinone are developed. Previous biological скринінг which confirms expedience of subsequent researches is conducted.

Актуальність роботи. Одним з розділів сучасної фармацевтичної та органічної хімії, що динамічно розвиваються, є хімія хіноїдних сполук, в якій важливе місце посідають нафтохінон та його похідні. Сполуки цього класу викликають інтерес завдяки фізіологічним, хімічним, фізико-хімічним властивостям, зокрема здатності до зворотного окисно-відновного процесу, що зумовлює різноманітну високу біологічну активність похідних 1,4-нафтохінону.

Похідні 1,4-нафтохінону відіграють дуже важливу біологічну роль в організмі людини завдяки своїй антиоксидантній дії, що робить їх цікавими для пошуку нових лікарських препаратів [1]. Похідні нафтохінонів здатні регулювати потік електронів у дихальному ланцюгу і тим самим впливати на молекулярні механізми обміну кисню в тканинах, а, отже, на функцію усього організму [2].

Було встановлено, що хінони беруть активну участь у перетворенні та збереженні енергії. Біологічну активність хіноїдних сполук зумовлюють замісники ароматичного ядра та бокового ланцюгу.

Отже, синтез та дослідження нових похідних 1,4-нафтохінону може привести до створення ефективних малотоксичних лікарських засобів для запобігання та лікування гіпоксії, анемії та багатьох інших захворювань, в основі яких – порушення енергетичного обміну клітин [3].

Синтез нових меламінопохідних 1,4-нафтохінону та подальша їхня модифікація є перспективним напрямком пошуку біологічно активних речовин, оскільки добре відомо, що значна кількість амінопохідних 1,4-нафтохінону проявляє фізіологічну активність. Враховуючи наведені факти, дуже привабливим напрямом хімії 1,4-нафтохінону є поєднання хіноїдного фрагмента із меламіном в одній молекулі у різних співвідношеннях.

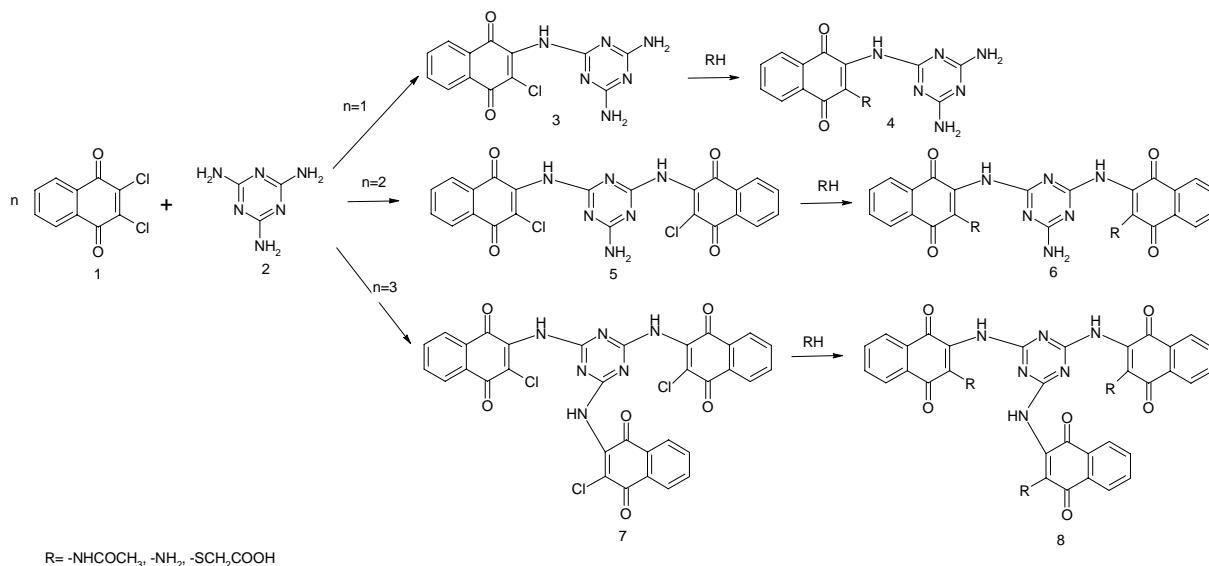
Мета роботи. Синтез нових меламінопохідних 1,4-нафтохінону, вивчення фізичних та хімічних властивостей синтезованих речовин.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено зручні препаративні методики синтезу меламінопохідних 1,4-нафтохінону та здійснено їхній попередній біологічний скринінг.

Експериментальна частина. Вихідними сполуками для одержання нових сполук були 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон та меламін у різних співвідношеннях. Атоми хлору у молекулі нафтохінону є активними. Активність пояснюється зниженою електронною густиною на атомі вуглецю через те, що кисень відтягує електрони завдяки більшій електронегативності. Оскільки у складі меламіну є три аміногрупи, то він здатний проявляти основні властивості.

Метою цієї роботи став пошук нових біологічно активних меламінопохідних 1,4-нафтохінонів. Вихідними сполуками були 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон 1 та меламін 2, які брали у різних співвідношеннях.

Під час взаємодії 1 моля меламіну і 1 моля 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону спостерігається заміщення атома водню по одній аміногрупі меламіну. При взаємодії 1 моля меламіну і 2 молів 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону відзначається заміщення по двох аміногрупах меламіну. При взаємодії 1 моля меламіну і 3 молів 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону спостерігається заміщення усіх трьох аміногруп меламіну. Всі реакції відбуваються у диметилформаміді (ДМФА), акцептора іонів натрію – ацетату натрію безводного і каталізатора – краун-етеру.



Брутто формула	Молекулярна маса	T _{топ.} °C	Вихід, %	Обчислено, % / знайдено, %				¹ H NMR (δ, ppm)
				C	H	N	Cl	
C ₁₃ H ₉ N ₆ O ₂ Cl	316,71	178-182	76	49,3 <u>49,31</u>	2,86 <u>2,89</u>	26,54 <u>26,50</u>	11,19 <u>11,17</u>	5,49 (5H, s, NH ₂); 7,78 (1H, m, CH); 8,09-8,10 (1H, m, CH); 8,25-8,26 (1H, m, CH)
C ₂₃ H ₁₂ N ₆ O ₄ Cl ₂		221-223	68	54,46 <u>54,44</u>	2,38 <u>2,35</u>	16,57 <u>16,59</u>	13,98 <u>13,96</u>	5,43 (7H, s, NH ₂); 7,53-7,73 (1H, d, CH); 8,00-8,19 (1H, d, CH)
C ₃₃ H ₁₅ N ₆ O ₆ Cl ₃		178-182	70	56,8 <u>56,77</u>	2,17 <u>2,19</u>	12,04 <u>12,05</u>	15,24 <u>15,27</u>	5,49 (5H, s, NH ₂); 7,78 (1H, m, CH); 8,09-8,10 (1H, m, CH); 8,25-8,26 (1H, m, CH)

Після одержання відповідних меламінопохідних здійснювали заміщення атома хлору в третьому положенні різними замісниками, що проявляють певну відому біологічну активність.

Для одержаних речовин виконали фармакологічний і біологічний скринінг активності з використанням програми PASS. Отримані результати прогнозу показали доцільність продовження роботи у цьому напрямі.

Крім того, деякі одержані сполуки є хелатними, що, своєю чергою, передбачає синтез ряду нових металорганічних сполук

Висновки. Розроблено зручні методики синтезу меламінопохідних 1,4-нафтохінону. Здійснений попередній скринінг за допомогою програми комп'ютерного прогнозування біологічної активності PASS показав доцільність продовження досліджень у цьому напрямі.

1. Федуров В.В. Роль убіхінону в регуляції окислювальних процесів при гіпоксії. – К.: Наукова думка, 1978. 2. Pat. 2055097 GB. // Quinone derivatives. Takeda Chemical Industries Ltd. – Опубл. 25.02.1981. 3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.2. – М.: Новая волна, 2002. – 608 с.