

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

ФІГУРКА ОКСАНА МИХАЙЛІВНА

УДК 547.665+547.312+547.327

**СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ
ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук



Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Новіков Володимир Павлович,
Національний університет “Львівська політехніка”,
завідувач кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Гришук Богдан Дмитрович,
Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка МОН України,
завідувач кафедри хімії та методики її навчання

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Богза Сергій Леонідович,
Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних
сполук

Захист відбудеться “30” травня 2016 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів-13, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету “Львівська політехніка” (79013, Львів-13, вул. Професорська, 1)

Автореферат розісланий “29” квітня 2016 р.

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Зростання резистентності мікроорганізмів до існуючих препаратів та зниження стійкості організму до впливу пошкоджуючих факторів вимагають пошуку нових більш ефективних засобів, які б також мали низьку токсичність і не викликали звикання або індивідуальної чутливості. Таку можливість надають деякі похідні природних речовин, особливу увагу серед котрих привертають нафтохінони, відомі як сполуки, що мають широкий спектр біологічної дії, включаючи антибактеріальну, фунгіцидну, противірусну, антипротозойну, протималарійну, антиоксидантну, протипухлинну, протизапальну дії. Але застосування багатьох нафтохінонів часто обмежується їх надмірною токсичністю. Відповідно, вони можуть захищати або ж провокувати пошкодження клітин, але це залежить від конкретного хінона і його концентрації.

Серед числа синтетичних похідних 1,4-нафтохінону особливе місце посідають амінопохідні, які згідно результатів багатьох досліджень *in vitro* та *in vivo* є менш токсичними в порівнянні з іншими похідними 1,4-нафтохінону. Враховуючи особливу біологічну роль амінокислот та амінів в процесах життєдіяльності, ці сполуки можуть слугувати важливими елементами нових похідних 1,4-нафтохінону і бути використаними для синтезу великого числа органічних сполук із бактерицидними, фунгіцидними, антиоксидантними властивостями, забезпечуючи створення ефективних лікарських засобів із низькою токсичністю. Аналіз взаємозв'язку властивостей різноманітних кон'югованих ароматичних сполук з їх структурою дозволив нам також висунути гіпотезу, щодо зменшення токсичності за рахунок наявності фрагменту екранованого фенолу в структурі похідних 1,4-нафтохінону. Синтезовані структури підтвердили ефективність такого напрямку пошуку малотоксичних похідних 1,4-нафтохінону для створення перспективних сполук з заданими біологічними властивостями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», а дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи держ. бюджетних тем: «Розробка основ технологій одержання та застосування нових сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0111U001214), «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187). Автор дисертаційної роботи є одним із виконавців тем.

Мета роботи. Цілеспрямований синтез амінопохідних 1,4-нафтохінону із антимикробними та антиоксидантними властивостями.

Для реалізації поставленої мети передбачалось вирішення наступних завдань:

- пошук корелятивного зв'язку між хімічною структурою і біологічними властивостями похідних 1,4-нафтохінону шляхом проведенням комп'ютерних розрахунків прогнозу біологічної активності запланованих для синтезу нових сполук;
- синтез та підтвердження хімічної структури похідних 1,4-нафтохінону, які включають: амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону; хлорангідриди амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону; лактамні, аміно-, амідні, карбамідні та тіокарбамідні похідні 1,4-нафтохінону;

- розробка способів введення амінокислотного фрагменту в молекули 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінону;
- встановлення оптимальних умов синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону;
- вивчення реакції нуклеофільного заміщення Хлору в 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонах;
- експериментальна оцінка наявності антибактеріальних, фунгіцидних та антиоксидантних структур з поміж синтезованих амінопохідних 1,4-нафтохінону;
- визначення рівня токсичної дії амінопохідних 1,4-нафтохінону.

Об'єкт досліджень. Методи синтезу амінокислотних, лактамних, амідних, карбамідних, тіокарбамідних та амінопохідних 1,4-нафтохінону, реакції нуклеофільного заміщення Хлору в 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонах, визначення біологічної активності отриманих сполук.

Предмет досліджень. Амінопохідні 1,4-нафтохінону, 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінони та продукти їх перетворень.

Методи досліджень. Квантово-хімічні розрахунки, цілеспрямований органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), спектральний аналіз (ІЧ, УФ, ^1H ЯМР), елементний та комплексний термогравіметричний і диференційно-термічний аналізи, комп'ютерний та експериментальний біологічний скринінг.

Наукова новизна одержаних результатів:

- застосовано системний підхід до створення антимікробних та антиоксидантних сполук серед не описаних в літературі амінопохідних 1,4-нафтохінону на підставі *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень;
- вивчена реакційна здатність атома Карбону в положенні C^3 деяких 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, на основі чого розроблені методи синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону;
- розроблено новий зручний метод одержання 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, який полягає в активації амінокислот, як нуклеофільних реагентів, хімічним середовищем;
- вперше одержано α - та γ -лактамні похідні 1,4-нафтохінону шляхом міжмолекулярної та внутрішньомолекулярної взаємодії хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону;
- розроблено універсальний метод синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, а саме встановлено оптимальні умови хлорування 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів;
- вперше проведено реакції нуклеофільного заміщення Хлору хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону із одержанням амідних, карбамідних та тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону;
- створено методи синтезу амінопохідних на основі 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, в результаті яких вперше синтезовано цілі ряди амінокислотних та тіокарбамідних похідних на основі 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону, 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону та 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені нові, зручні препаративні підходи до синтезу амінопохідних 1,4-нафтохінону. Запропоновано нові

високопродуктивні методи синтезу 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів та α - і γ -лактамних похідних 1,4-нафтохінону. Вдосконалено та розроблено методики отримання аміно-, амінокислотних, амідних, карбамідних та тіокарбамідних похідних на основі 2-заміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону.

Експериментальним біологічним скринінгом виявлено перспективні нові біологічно активні сполуки, які володіють антимікробною та антиоксидантною активностями.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та наукові процеси Львівського національного університету імені Івана Франка, Інституту органічної хімії НАН України (м. Київ), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного університету «Львівська політехніка», а також в науково-дослідні роботи ТЗОВ «Технолаб» (акти впровадження від 30.11.2015 р., 02.11.2015 р., 22.12.2015 р., 26.01.2016 р., 09.12.2015 р., відповідно).

Особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку та огляду наукової літератури, плануванні та реалізації експериментальної частини роботи, аналізі результатів спектральних досліджень, встановленні будови синтезованих сполук, обробці результатів віртуальних та експериментальних біологічних досліджень, узагальненні результатів, написанні наукових праць. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником д.х.н., проф. В.П. Новіковим та к.х.н. С.В. Хом'яком. Дослідження можливостей практичного застосування отриманих сполук вивчалось сумісно із співробітниками кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології к.х.н., доц. О.З. Комаровської-Порохнявець та к.б.н., ас. О.С. Яремкевич, у співпраці з д.т.н., проф. В.Є. Левицьким кафедри хімічної технології переробки пластмас, д.м.н., проф. О.Я. Скларовим Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та д.б.н., проф. Д.І. Санагурським Львівського національного університету імені Івана Франка. Термографічні дослідження проведені спільно з к.х.н., доц. В.В. Кочубей кафедри фізичної та колоїдної хімії. Завдяки наданому Інститутом монокристалів НАН України в особі д.х.н., проф. О.В. Шишкіна програмному забезпеченню та обчислювальним потужностям проведені квантово-хімічні розрахунки спільно із ас. кафедри ТБСФБ А.І. Кархутом.

Апробація результатів дослідження. Основні результати роботи доповідались на XXII, XXIII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород 2010, Чернівці 2013); III, IV Українській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (Харків 2011, 2012); Scientific Conference «Chemistry and Chemical Technology» (Lithuania, Kaunas, 2011); XIII, XV Наукових конференціях «Львівські хімічні читання» (Львів 2011, 2015); 14th Young Scientists Conference on Chemistry «JCF-Fruhjahrssymposium» (Germany, Rostock, 2012); IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів (Харків, 2012); III Міжнародній науковій-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запоріжжя 2012); National Scientific-Technical Internet Conference with International Participation «Actual problems of synthesis and creation of new biological active compounds and pharmaceutical drugs» (Lviv 2013); V Науковій-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських

препаратів» (Тернопіль 2013); IV Науковій-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків 2014); VI Українській конференції «Домбровські хімічні читання» (Чернівці 2015) та на International Scientific Congress «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology» (Львів 2015).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 статей, з них 8 у фахових виданнях, з яких 6 у фахових виданнях України та 2 у виданнях інших держав, 18 тез доповідей на наукових конференціях та отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із переліку умовних позначень, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 143 сторінках (без списку літератури та додатків), містить 43 схеми реакцій, 18 рисунків, 39 таблиць. Список використаних джерел нараховує 258 найменувань.

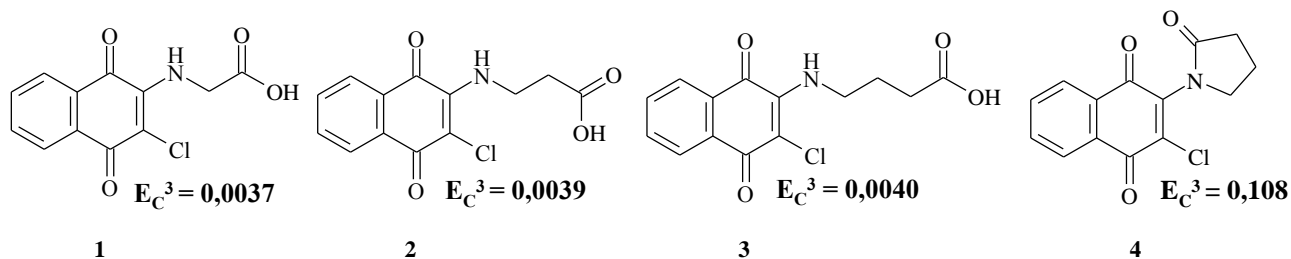
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі проведено аналіз літературних джерел, узагальнено та систематизовано матеріали, які стосуються біологічної активності, практичної цінності, властивостей та синтезу 2,3-заміщеного-1,4-нафтохінону.

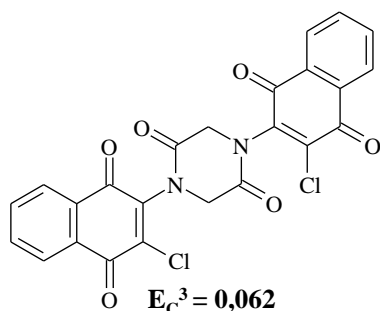
У другому розділі подано результати квантово-хімічних розрахунків реакційної здатності вихідних сполук та розрахунків ймовірної біологічної активності нових амінопохідних 1,4-нафтохінону отриманих за допомогою веб-ресурсу PASS Online.

З метою визначення стратегії синтетичних перетворень за допомогою програми Schrödinger здійснено розрахунок щільності електронів на граничних орбіталях (функція Фукуї), із визначенням електрофільності атома Карбону в положенні C^3 в молекулі 2-заміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону.

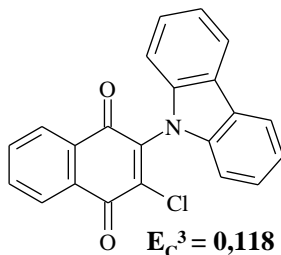
Основними об'єктами хімічної модифікації обрано: [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]оцтова кислота **1**; 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанова кислота **2**; 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанова кислота **3**; 2-(2-оксопіролідоніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **4**; 1,4-біс(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)піперазин-2,5-діон **5**; 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **6**; 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **7**.



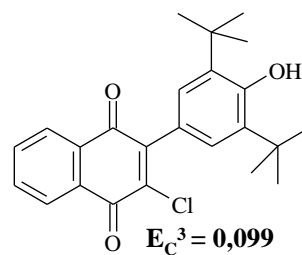
Результати квантово-хімічних розрахунків електрофільності атома Карбону в положенні C^3 сполук **1-7** вказують на перспективність здійснення реакцій нуклеофільного заміщення Хлору на основі: 2-(2-оксопіролідоніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **4**, 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **6** та 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **7**.



5



6



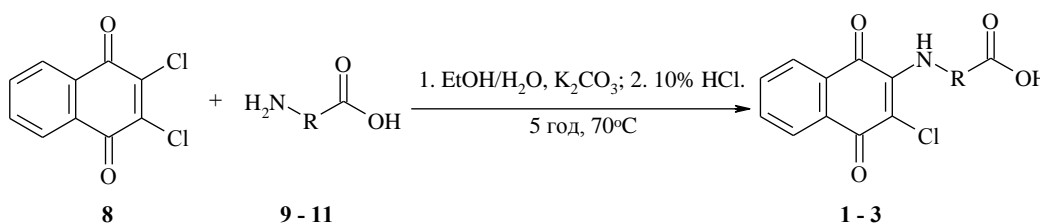
7

За результатами програмних розрахунків веб-ресурсу PASS Online, із врахуванням показника ймовірної біологічної активності більше 70%, нові амінопохідні 1,4-нафтохінону можуть мати шість основних напрямків застосування: захист слизової оболонки; лікування запалення слизової оболонки; лікування фобій та психічних розладів; протипухлинну, антиоксидантну та антимікробну дії.

У третьому розділі представлено шляхи отримання нових 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, а також нові зручні методики синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **1-3**, хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **15-17** та лактамних похідних 1,4-нафтохінону **4, 5**.

Для введення амінокислотного залишку в молекулу 1,4-нафтохінону, калієві солі амінокислот **9-11** піддавали взаємодії із 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном **8** у водно-етанольній суміші при 70°C впродовж 5 год, утворені калієві солі 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінону нейтралізували 10% розчином хлоридної кислоти (схема 1).

Схема 1



R = -CH₂- (1; 9), -CH₂-CH₂- (2; 10), -CH₂-CH₂-CH₂- (3; 11).

Проведено термографічні дослідження отриманих амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **1-3** на дериватографі Q-1500D системи «Paulik-Paulik-Erdey» з реєстрацією аналітичного сигналу втрати маси (TG, DTG) та теплових ефектів (DTA) за допомогою комп'ютера.

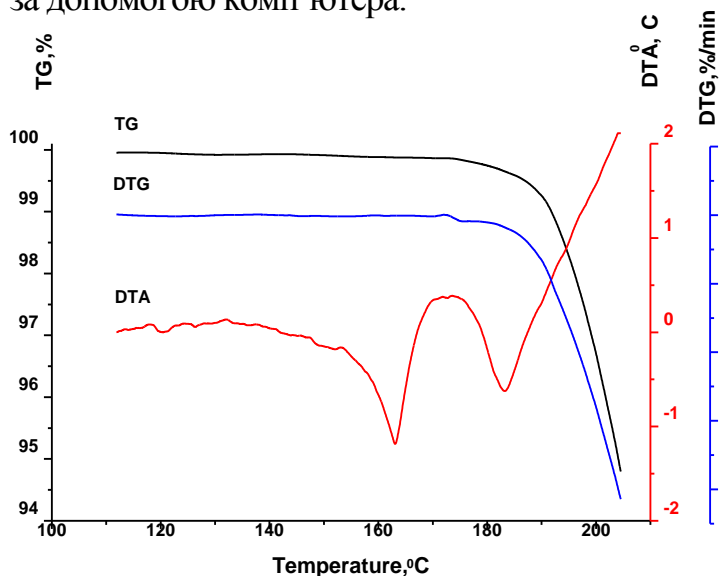
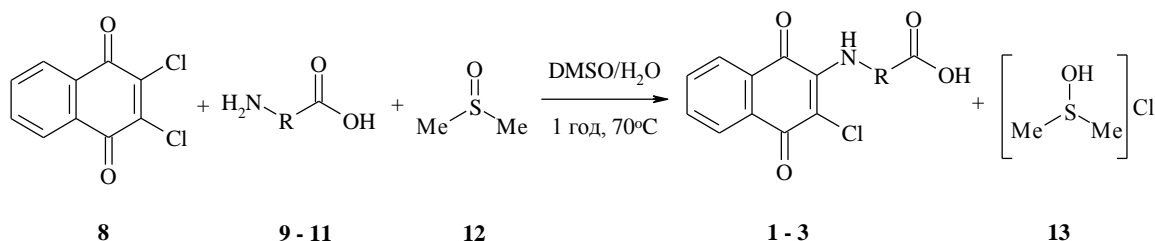


Рис. 1. Термограма 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти **2** отриманої за методикою наведеною в схемі 1.

На термографічній кривій DTA термограми сполуки **2**, одержаної за методикою, описаною в схемі 1, спостерігаються два піки, що свідчить про наявність однієї домішки, крім основної сполуки (рис. 1).

Виходячи із властивостей амінокислот, ми підібрали такі умови синтезу, де необхідне для підвищення нуклеофільності аміногрупи лужне середовище створено розчинником диметилсульфоксидом (ДМСО), і можливість перебігу побічних реакцій зведена до мінімуму. Тому взаємодію 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **8** з амінокислотами **9-11** проводили при нагріванні в системі ДМСО:вода (5:1). Завдяки такому методу синтезу (схема 2) реакційний час було скорочено до 1 год і амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону **1-3** були одержані із хорошими виходами та не потребували очистки.

Схема 2



R = -CH₂- (9; 1), -CH₂-CH₂- (10; 2), -CH₂-CH₂-CH₂- (11; 3).

57% (1); 60% (2); 64% (3).

Термограми амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **1-3** містили лише по одному піку, що і засвідчило високу чистоту продуктів та ефективність запропонованого методу (рис. 2).

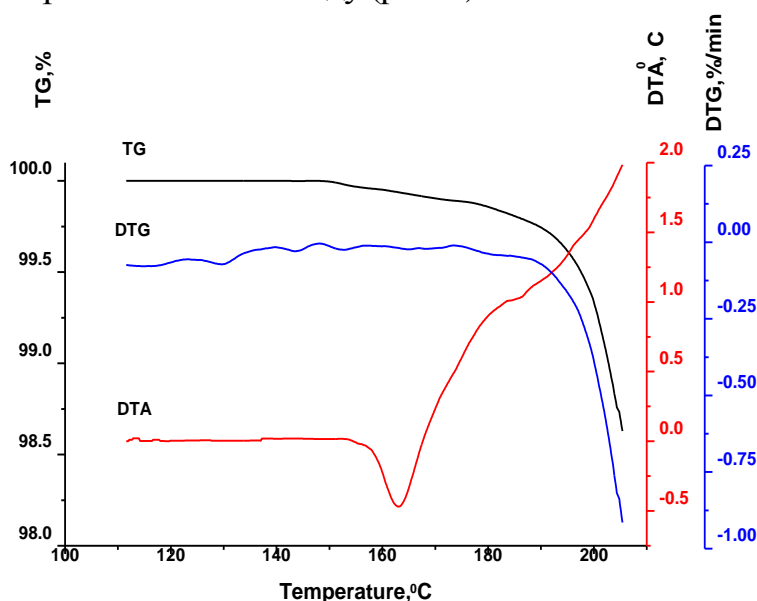
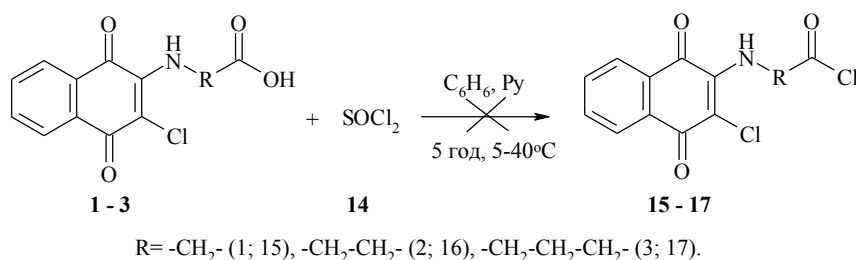


Рис. 2. Термограма 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти **2** отриманої за методикою наведеною в схемі 2.

В ¹H ЯМР спектрах амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **1-3** протони вторинної аміногрупи та карбоксильної групи проявляються в областях 7.60-7.30 м.ч. та 12.90-12.10 м.ч. відповідно, притаманних для них в ДМСО-d₆.

Амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону **1-3** піддавали взаємодії із тіонілхлоридом **14** в бензені із використанням каталітичної кількості піридину при охолодженні до 5°C. Але дана взаємодія характеризувалась низькими виходами хлорангідридів **15-17**. Щоб збільшити швидкість реакції, температурні режими змінили, підвищення температури до 40°C привело до осмолення (схема 3), і, відповідно, бажані продукти одержати не вдалось.

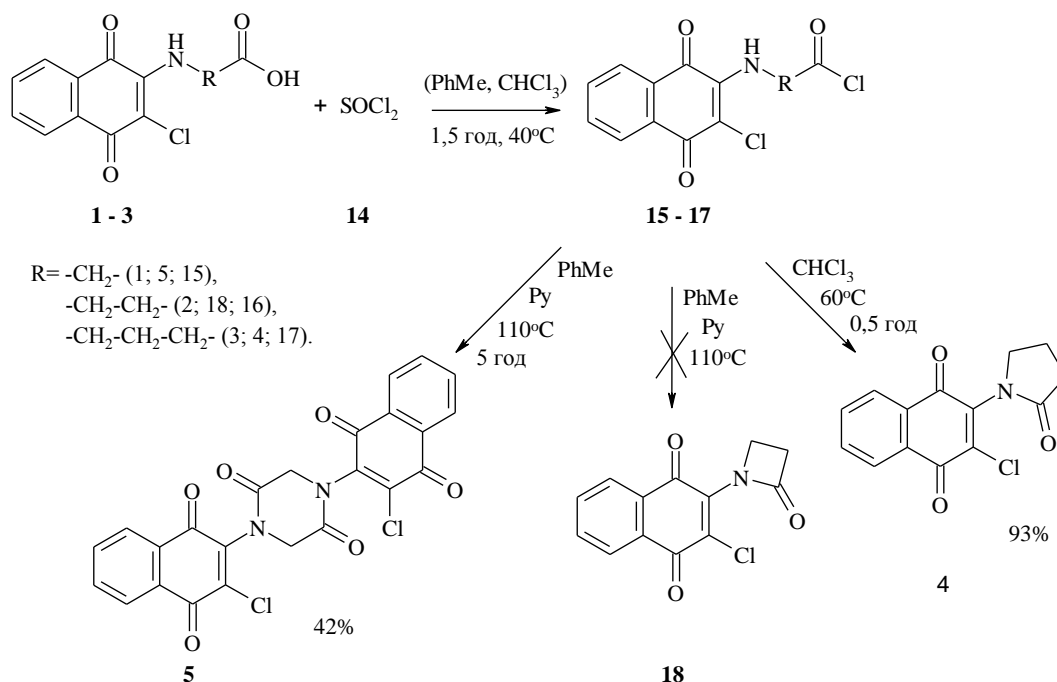
Схема 3



Надалі хлорування амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів **1-3** здійснювали без використання піридину. Даний метод не виявився універсальним, так як при хлоруванні 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти **3** через високу кислотність, створену тіонілхлоридом **14**, утворений 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлорид **17** вступав у реакцію внутрішньомолекулярної циклізації із утворенням 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **4**. Надалі шляхом такої циклізації хлорангідридів амінокислотних похідних було заплановане отримання лактамних похідних 1,4-нафтохінонів **4, 5, 18**.

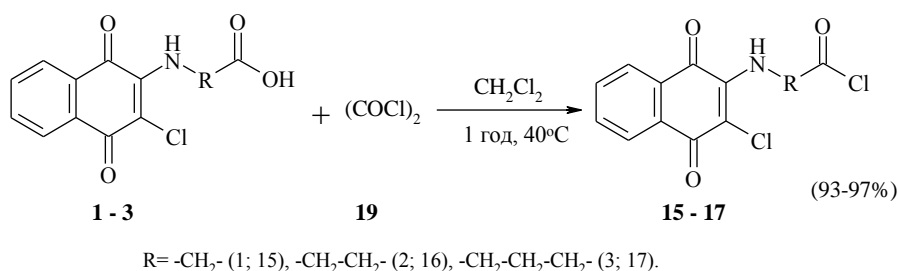
2-(2-Оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **4** одержували кип'ятінням 3-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлориду **17** в хлороформі, а для синтезу 1,4-біс(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)піперазин-2,5-діону **5** необхідне було використання каталізатора і забезпечення вищих температурних режимів. Будову лактамних похідних 1,4-нафтохінонів **4, 5** підтверджено ^1H ЯМР спектрами, на яких відсутні сигнали протонів аміно- та карбоксильної груп в ділянках 7.60-7.30 м.ч. та 12.90-12.10 м.ч. відповідно. При цьому, 2-(2-оксоазетидиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **18** отримати не вдалось (схема 4).

Схема 4



Кращим методом синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **15-17** є хлорування амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **1-3** із оксаліл хлоридом **19**. У ^1H ЯМР спектрі [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]ацетил хлориду **15** в ділянці 12.90-12.10 м.ч. синглет протону карбоксильної групи в ДМСО- d_6 відсутній (схема 5).

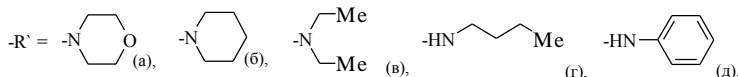
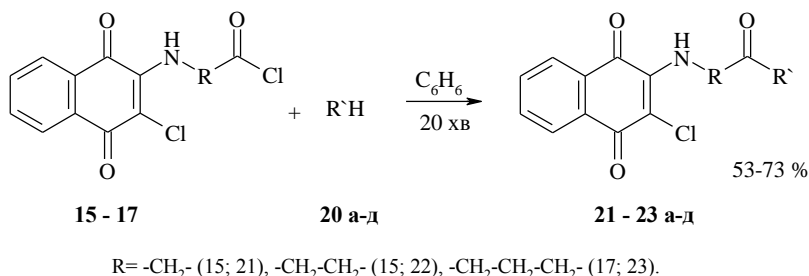
Схема 5



Реакцією нуклеофільного заміщення атома Хлору в хлорангіридах амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **15-17** амінами **20 а-ж** одержували амідні структури на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **21-23 а-ж** за двома методами (схеми 6 та 7).

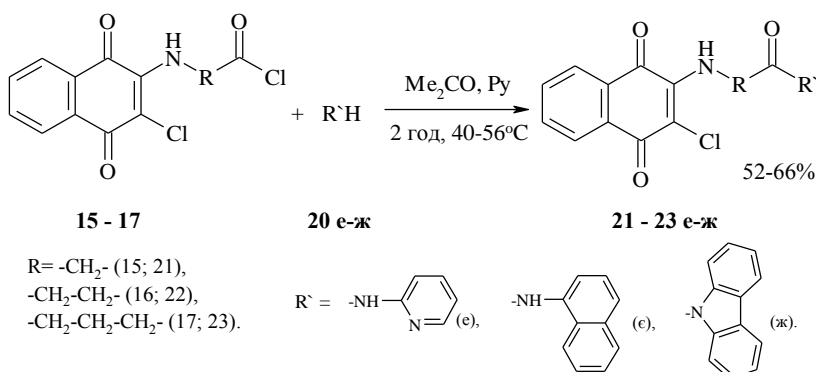
У першому випадку взаємодією хлорангідридів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **15-17** із відповідними первинними та вторинними амінами **20 а-д** отримували продукти **21-23 а-д**. Реакцію проводили в сухому бензені впродовж 20 хв із використанням двократного надлишку аміну для зв'язування утвореної хлоридної кислоти (схема 6).

Схема 6



У другому випадку хлорангідриди 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **15-17** піддавали взаємодії із відповідними амінами **20 е-ж** в ацетоні при нагріванні впродовж 2 год (схема 7).

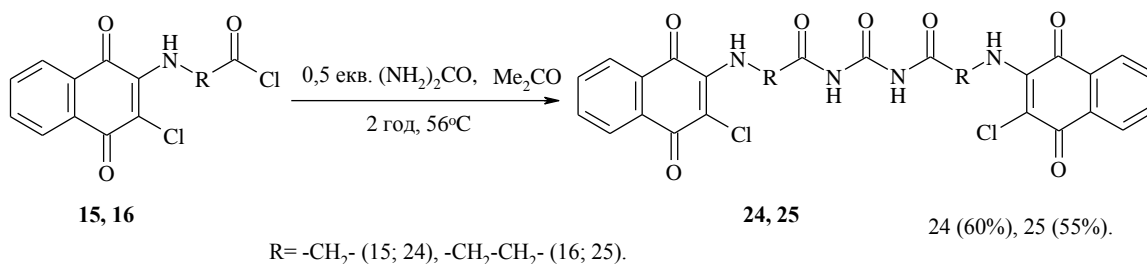
Схема 7



Будову синтезованих сполук тут і надалі підтверджено даними елементного аналізу, ¹H ЯМР- та ІЧ-спектрами.

Реакцією хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **15, 16** із сечовиною одержано біссечовини на основі 1,4-нафтохінону **24, 25** (схема 8).

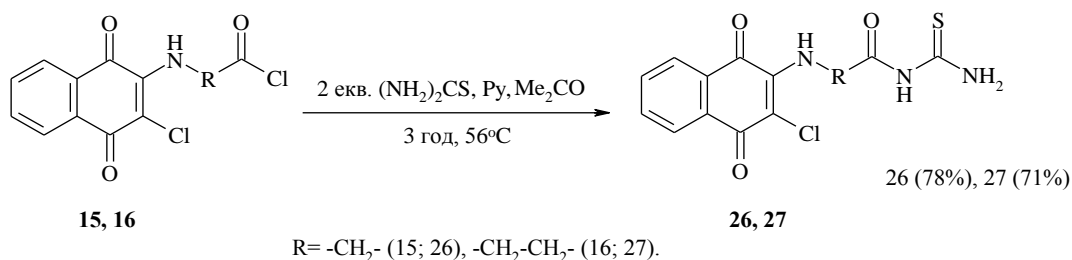
Схема 8



Взаємодією хлорангідридів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **15, 16** із тіосечовиною отримано тіокарбамідні похідні 1,4-нафтохінону **26, 27**. Реакцію проводили в ацетоні при кип'ятінні впродовж 3 год (схема 9). Використання піридину

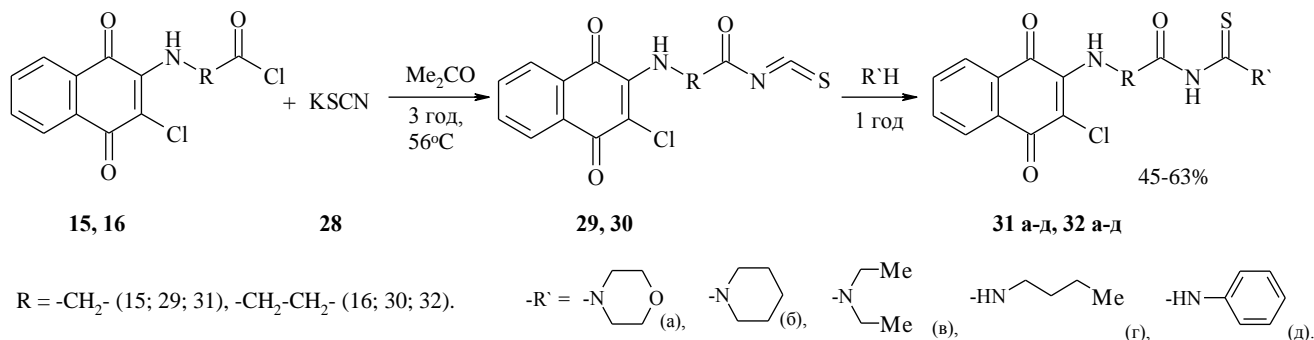
допомогло скоротити реакційний час покращивши розчинність тіосечовини в реакційній масі.

Схема 9



Згідно даних прогнозу біологічної активності дизаміщені тіосечовинні похідні 1,4-нафтохінону є більш перспективними в пошуку нових біологічно активних структур, а їх синтез може бути здійснений через стадію отримання ізотіоціанатів. Отже, ацилізотіоціанати **29**, **30** одержували кип'ятінням хлорангідридів **15**, **16** із роданідом калію **28** в сухому ацетоні (схема 10). Після чого ізотіоціанати **29**, **30** впродовж 1 год піддавали взаємодії із первинними та вторинними амінами, як результат одержано заміщені тіокарбаміди 1,4-нафтохінону **31 а-д**, **32 а-д**.

Схема 10



Підтвердження структури ацилізотіоціанатів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **29**, **30** здійснювали за допомогою ІЧ-спектроскопії, де в спектрах спостерігається характерна інтенсивна смуга поглинання при 2100-2000 см⁻¹, яка є результатом валентних коливань -N=C=S групи. А в спектрах тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону **31 а-д**, **32 а-д** угруповання N-C(=S)-N проявляється в ділянці 1430-1130 см⁻¹.

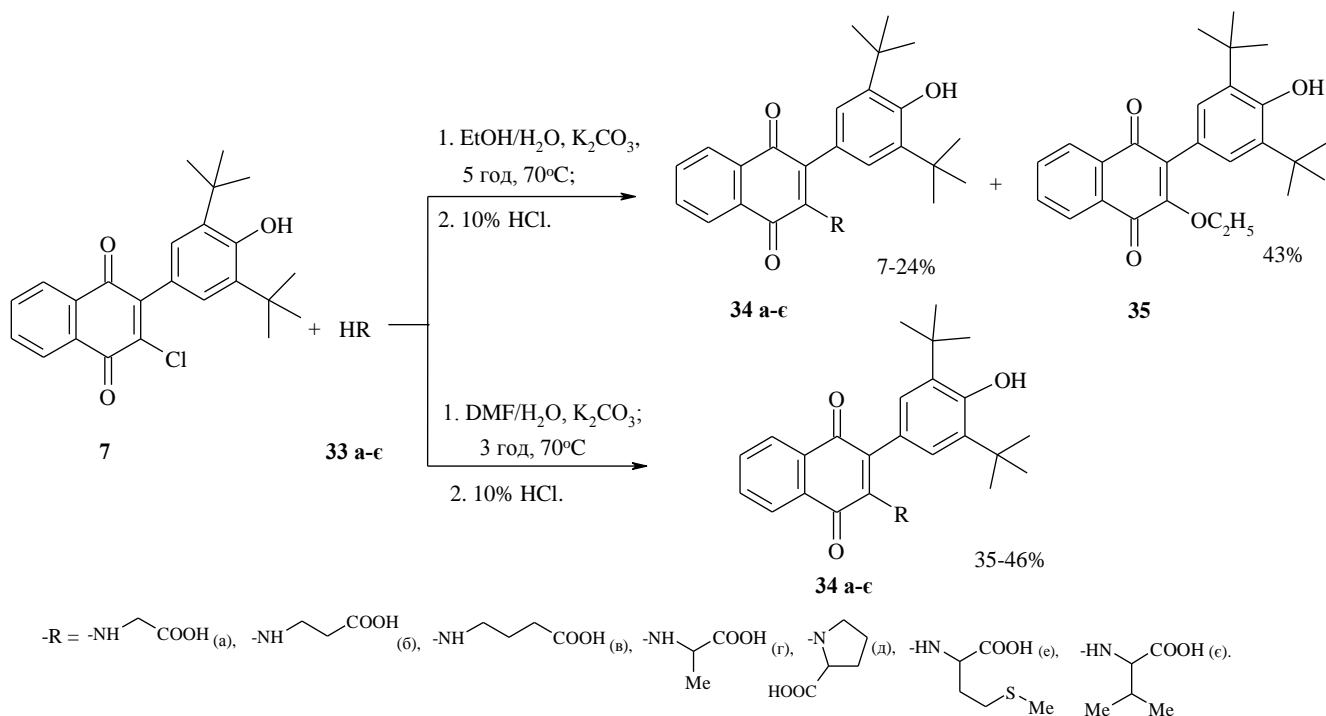
Четвертий розділ присвячено опису експериментальних методик синтезу невідомих раніше 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів.

Для отримання нових аміно- та амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, в якості вихідного матеріалу використано сполуки 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **4**; 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **6**; 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінон **7**, так як, згідно даних квантово-хімічних розрахунків атом Карбону в положенні С³ цих структур володіє деякою електрофільністю і атом Хлору є досить рухливим, що забезпечує їх значну реакційну здатність.

Отримати 3-амінокислотозаміщені-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінони **34 а-є** за розробленою нами методикою (схема 2) не вдалось. З цієї причини довелось повернутись до відомої методики (схема 1) і здійснити взаємодію 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **7** з калієвими солями відповідних амінокислот в водному етанолі. За даних умов синтезу бажані структури

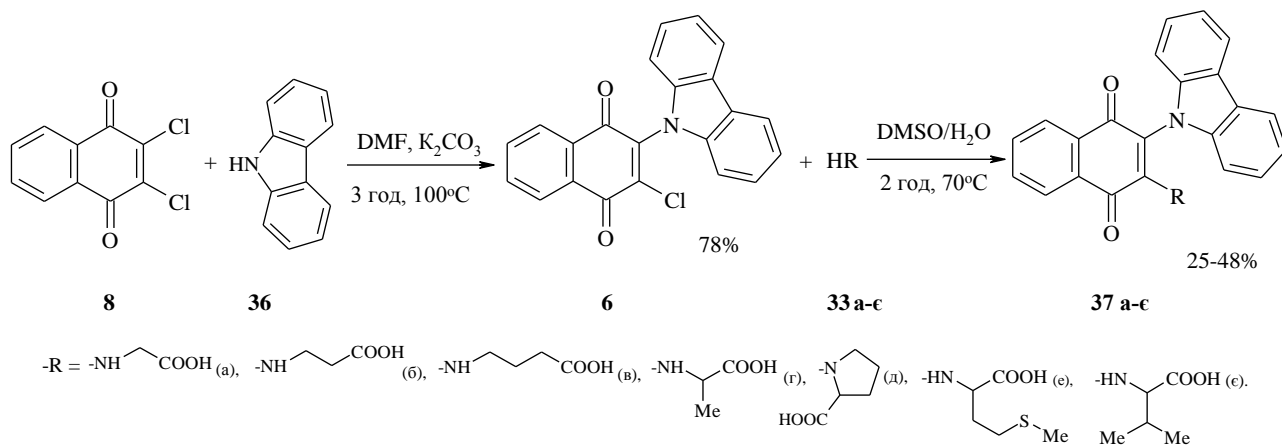
34 а-є були отримані з низькими виходами в результаті перебігу побічної реакції із утворенням 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-етокси-1,4-нафтохінону **35**. Цей синтез надалі проводили в диметилформаміді (ДМФА) і в результаті отримано бажані 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони **34 а-є** (схема 11).

Схема 11



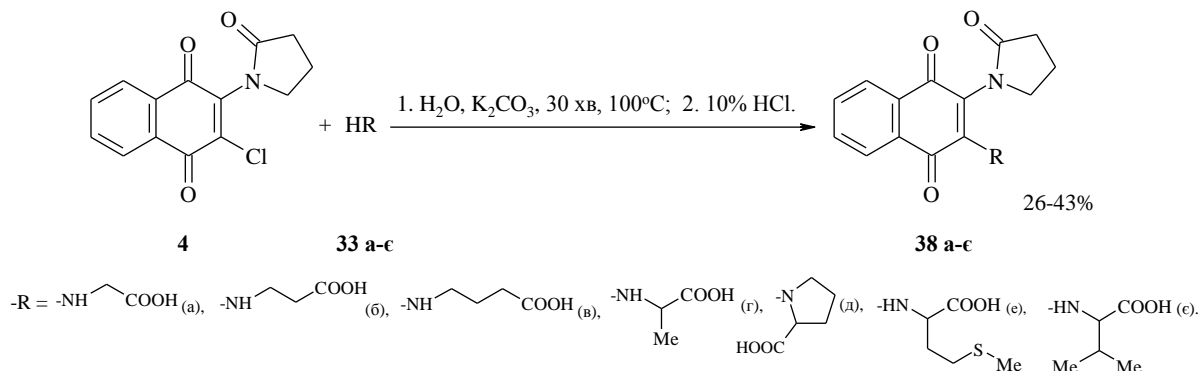
Реакційна здатність 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **6** є вищою ніж у 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **7**, і тому сполука **6** вступає у взаємодію з амінокислотами **33 а-є** в ДМСО з утворенням 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів **37 а-є** (схема 12).

Схема 12



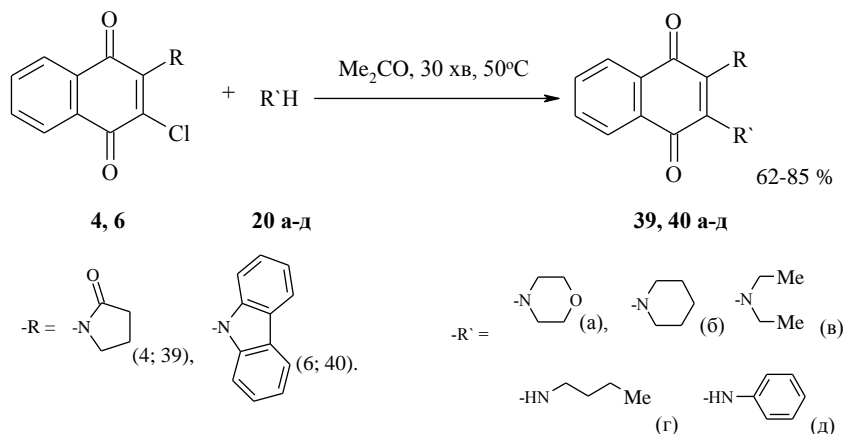
Взаємодія 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **4** із відповідними калієвими солями амінокислот дозволила отримати групу водорозчинних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону із піролідоновим фрагментом **38 а-є** (схема 13).

Схема 13



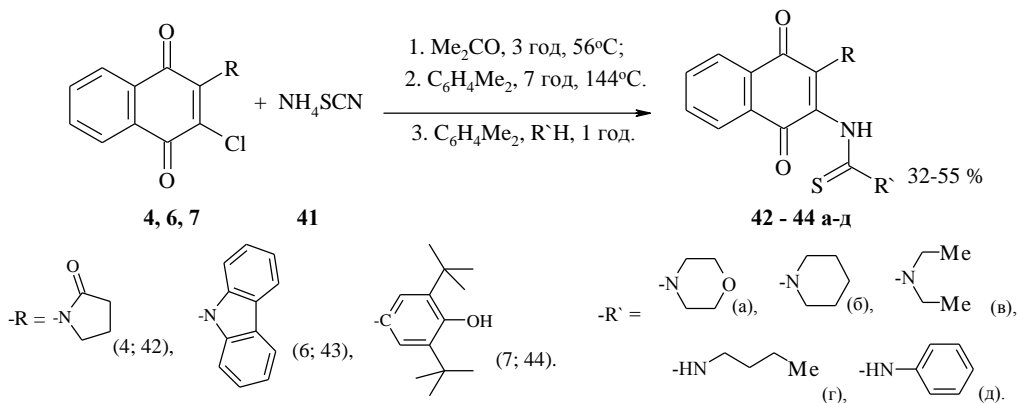
Синтез 2-(2-окспіролідініл-1)-3-N-R-1,4-нафтохінонів **39 а-д** та 2-(9H-карбазоліл-9)-3-N-R-1,4-нафтохінонів **40 а-д** здійснювали взаємодією відповідних 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **4** та **6** з амінами **20 а-д** в ацетоні за м'яких умов (схема 14), без використання акцепторів хлоридної кислоти.

Схема 14



Взаємодією 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **4**, **6**, **7** із роданидом амонію **41** впродовж 3 год отримували відповідні роданіди, після чого їх ізомеризували в ізотіоціанати, які одразу обробляли еквівалентною кількістю аміну **20 а-д** (схема 15). ІЧ спектри отриманих тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону **42-44 а-д** містили піки в ділянці $1430-1130 \text{ cm}^{-1}$, що відповідає поглинанню N-C(S)-N угруповання.

Схема 15



У п'ятому розділі наведено результати дослідження біологічних властивостей нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та можливі шляхи їх практичного використання.

Первинне тестування проведено на моделі реакції з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (ДФПГ), яка дозволяє оцінити радикал-поглинаючу активності (РПА) отриманих похідних 1,4-нафтохінону.

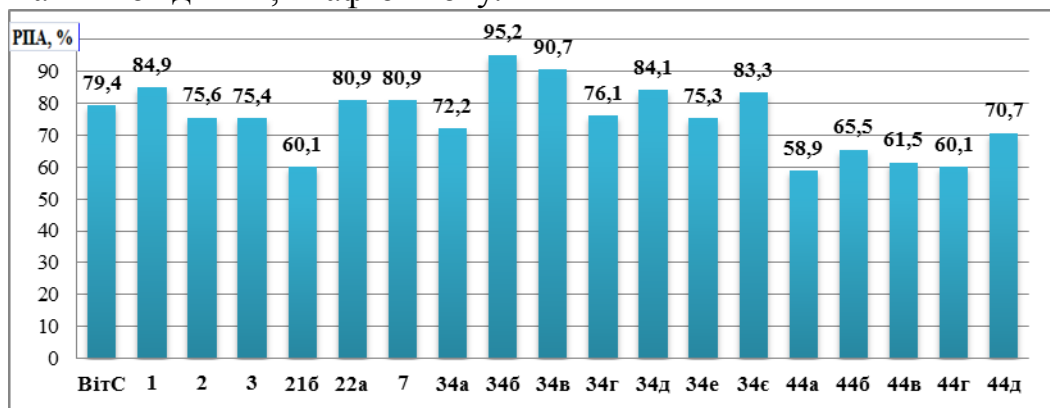


Рис. 3. Радикал-поглинаюча активність сполук-лідерів серед синтезованих амінопохідних 1,4-нафтохінону.

Згідно одержаних результатів РПА (рис. 3), радикал-поглинаюча здатність амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону **1** є більшою в порівнянні з відомим еталоном - аскорбіновою кислотою (ВітС). Як і очікувалось, 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислото-заміщені-1,4-нафтохінони **34 а-є** є донорами протонів. Більшість із представників даного ряду володіють РПА значно вищою за показник еталону (ВітС) – 79,4%, а значення РПА для більшості 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-тіокарбамід-1,4-нафтохінонів **44 а-д** дещо перевищують показник EC_{50} – напівмаксимальної ефективної концентрації речовини, необхідної для нейтралізації 50% ДФПГ. Амідні похідні 1,4-нафтохінону **22 а** та **21 б** володіють високою РПА. Тестовані 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-*N*-*R*-1,4-нафтохінони **37 а, е; 40 в, б; 43 в, г** та 2-(2-окспіролідініл-1)-3-*N*-*R*-1,4-нафтохінони **38 б, д; 39 а, г; 42 б** не проявляють достатнього рівня РПА.

Для визначення ймовірного напрямку практичного застосування нових амінопохідних 1,4-нафтохінону досліджено здатність 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти **2** та 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-пропанової кислоти **34 б** інгібувати процес тверднення ненасиченої поліестерної композиції (рис. 4).

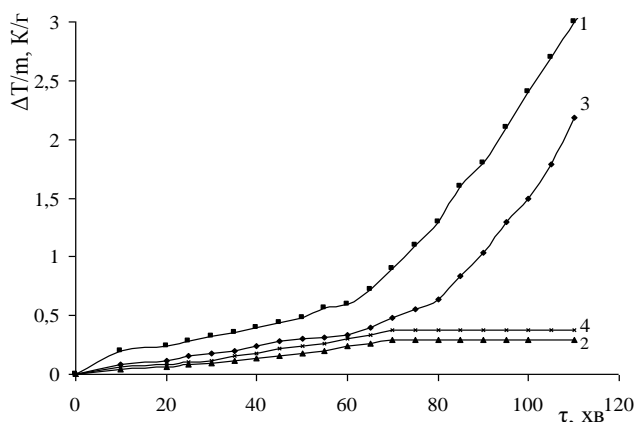


Рис. 4. Тверднення поліестерної композиції в присутності 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-пропанової кислоти **34 б** (крива **2**) та 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти **2** (криві **3, 4**) (% мас.):

- 1- 0% (контроль);
- 2 – 0,003% сполуки **34 б**;
- 3 – 0,003% сполуки **2**;
- 4 – 0,0165% сполуки **2**.

Додавання незначної кількості сполук **2** та **34 б** в композицію веде до відчутного зменшення величини теплового ефекту і сповільнення процесу структурування ненасиченої поліестерної смоли. При цьому, додавання 0,003% сполуки **34 б** показує такий самий ефект інгібування тверднення поліестерної композиції як і при

застосуванні сполуки **2** з концентрацією збільшеною в 5,5 разів. Таким чином, наявність ди-*трет*-бутил-гідроксифенільного фрагменту дає переваги в інгібуванні вільно-радикальної полімеризації.

Для дослідження антиоксидантної активності (АОА) амінопохідних 1,4-нафтохінону, кверцетину та аскорбінової кислоти (еталонні антиоксиданти) визначали показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білка (ОМБ) в клітинах за присутності цих сполук в концентрації 10^{-6} М. Серед новосинтезованих речовин виявлено дев'ять антиоксидантних структур, де сполука **34 в** проявила найвищу антиоксидантну активність у процесах ПОЛ та ОМБ, перевершуючу показники еталонів. Протилежні результати одержані при використанні речовини **34 д**, яка викликала значне зростання вмісту тіобарбітурат (ТБК)-активних продуктів і підвищення вмісту карбонільних груп (КГ) у порівнянні з контролем. Це свідчить про те, що дана речовина проявила високу прооксидантну активність.

На основі отриманих даних *in vivo* досліджень АОА встановлено, що за дії сполуки **34 в** зменшується оксидативний стрес на тканини органів травної системи, ініційований низькоінтенсивним рентгенівським опроміненням за рахунок зниження вмісту ТБК-активних продуктів в тканинах шлунково-кишкового тракту та зростання активності ферментативної системи антиоксидантного захисту. Особливість дії 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-нафталеніл-2-аміно]-бутиратної кислоти **34 в** пов'язана із зменшенням активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, що попереджує надлишкове утворення NO та запобігає нітрооксидативному стресу і накопиченню нітрит аніона ініційованого рентгенівським опроміненням.

За результатами дослідження антимікробної активності виявлено сполуки-лідери відносно мікроскопічних грибів *Candida tenuis* та *Aspergillus niger* і грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* та *Micobacterium luteum*. Встановлено, що сполуки, які містять у своєму складі фрагмент: діетиламіну, карбазолу, α -аланіну та α -валіну характеризуються значно вищими показниками бактерицидної активності.

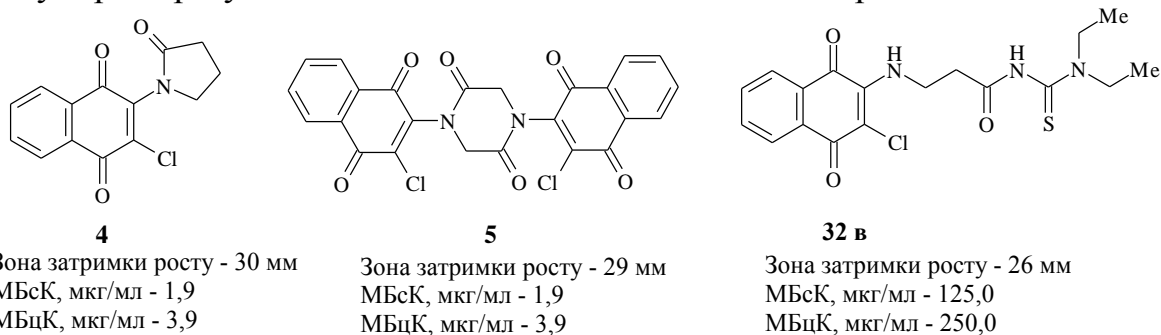


Рис. 5. Структури синтезованих сполук з вираженою активністю проти штаму *C. tenuis*.

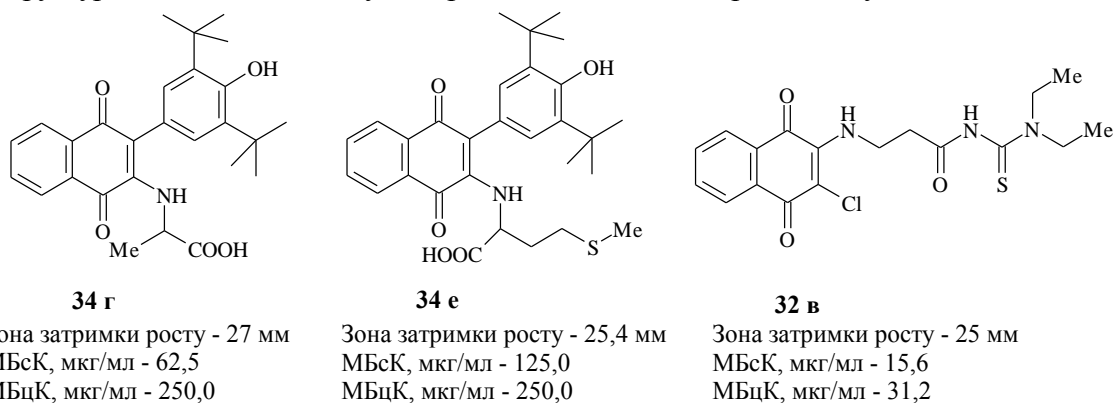


Рис. 6. Структури синтезованих сполук з вираженою активністю проти штаму *M. luteum*.

Виявлено, що лактамозаміщені 1,4-нафтохінони **4** та **5** володіють потужною фунгіцидною активністю по відношенню до дріжджових грибів *C. tenuis*. Ці структури при низьких концентраціях (7,8 мкг/мл) також проявляють бактерицидну дію відносно *S. aureus*.

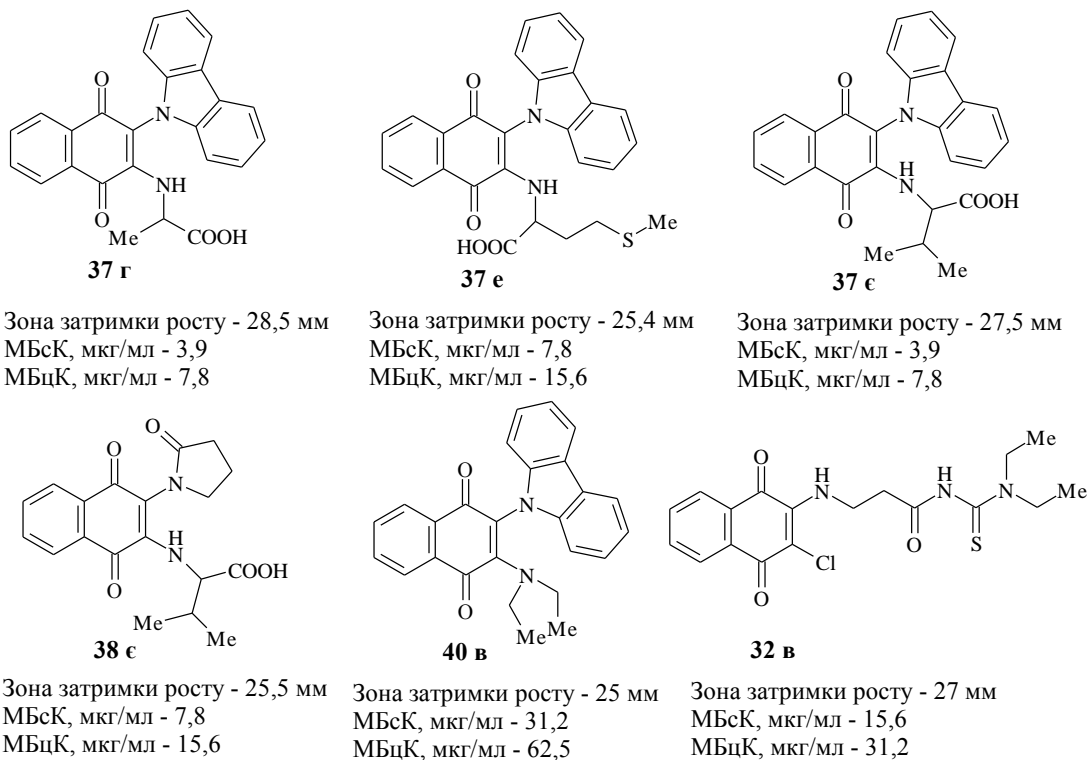


Рис. 7. Структури синтезованих сполук з вираженою активністю проти штаму *S. aureus*.

Показано, що амідні похідні нафтохінону **22 а** та **22 б** за молярних концентрацій 10^{-6} - 10^{-7} М не проявляють ембріотоксичних властивостей. Відповідно, зародки та личинки кісткової риби в'юна *Misgurnus fossilis L.*, які зростали в середовищі амідних похідних 1,4-нафтохінону **22 а** та **22 б** розвивались нормально, морфологічних змін на ранніх стадіях та протягом ембріогенезу не спостерігалось.

В додатках наведено акти впровадження, дані прогнозованої біологічної активності, розраховані за допомогою веб-ресурсу PASS Online, дані термографічних досліджень амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону та копії спектрів ^1H ЯМР синтезованих сполук.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі виконано наступні науково-практичні завдання та розроблено методи синтезу нових аміно-, амінокислотних, амідних, лактамних, карбамідних та тіокарбамідних похідних на основі 2-заміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону і наведено експериментальне вирішення наукової задачі, пов'язаної з пошуком нових потенційних антимикробних та антиоксидантних речовин серед похідних 1,4-нафтохінону на підставі застосування *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень.

1. Розроблені нові методи та зручні препаративні методики синтезу 85 нових похідних 1,4-нафтохінону з амінокислотними, лактамними, амідними, амінними, карбамідними, тіокарбамідними, карбазольними та *di-tert*-бутил-гідроксифенільними фрагментами в C^2 і C^3 положеннях. Вивчено їх фізико-хімічні властивості, біологічну активність і шляхи їх можливого практичного застосування.

2. Проведені квантово-хімічні комп'ютерні розрахунки електронної густини на граничних орбіталях 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів за програмою Schrödinger та програмні розрахунки прогнозованої біологічної активності похідних 1,4-нафтохінону за програмою PASS, підтвердили доцільність та необхідність розробки шляхів синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону.

3. Розроблено новий зручний метод синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, який полягає у створенні розчинником, ДМСО, лужних умов для нуклеофільного заміщення атома Хлору у 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноні на амінокислотний фрагмент.

4. Встановлено, що реакція [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]оцтової кислоти та 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти із тіонілхлоридом веде до утворення α - та γ -лактамних похідних 1,4-нафтохінону, як результат міжмолекулярного та внутрішньомолекулярного N-ацилювання хлорангідридів відповідних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.

5. Запропоновано селективний метод синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, який передбачає взаємодію 2-амінокислотозаміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону з оксаліл хлоридом в метилені хлористому при кип'ятінні впродовж 1 години, без використання каталізаторів.

6. Розроблені нові препаративні методики введення амінокислотних залишків в хіноїдну молекулу взаємодією: 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону з калієвими солями амінокислот в ДМФА; 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону з амінокислотами в ДМСО та 2-(2-окспіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **4** із калієвими солями амінокислот у воді.

7. Підтверджено, що електрофільність атома Карбону в положенні C^3 у 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонах визначає його реакційну здатність і залежить від електронно-донорних властивостей замісника у положенні C^2 хіноїдного циклу.

8. За результатами біологічного скринінгу виявлено: вісім нових потужних антибактеріальних сполук, активних відносно грампозитивних бактерій *S. aureus* та *M. luteum*; три структури із значним фунгіцидним ефектом відносно *C. tenuis* та *A. niger*.

9. Встановлено, що амінопохідні 1,4-нафтохінону за мікромольних концентрацій не проявляють ембріотоксичної дії. Проведено аналіз даних *in silico* та *in vitro* досліджень антиоксидантної активності амінозаміщених нафтохінонів і виявлено дев'ять активних антиоксидантів, що перевищують показники еталонів. За даними досліджень *in vivo* антиоксидантний ефект 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-нафталеніл-2-аміно]-бутиратної кислоти забезпечується активацією ендогенної ферментативної системи антиоксидантного захисту.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ

1. Figurka O. Synthesis and biological evaluation of new amino derivatives of 1,4-naphthoquinone / O. Figurka, S. Khomyak, M. Platonov, I. Martynyuk, O. Stadnichuk, S. Korolko, H. Leskiv, V. Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 912-919. (Особистий внесок автора полягає у здійсненні

літературного пошуку, виконанні експериментальної частини дослідження, аналізі спектральних даних та оформленні статті.)

2. Figurka O. Synthesis and characteristics of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone / O.Figurka, V. Kochubei, S. Khomyak, M. Platonov, I. Martynyuk, O. Stadnichuk, Z. Gubriy, M. Kurka, V. Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 1289-1294. *(Особистий внесок автора полягає у здійсненні літературного пошуку, синтезі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону та підготовці статті до друку.)*

3. Фігурка О.М. Дослідження антиоксидантної активності 3-амінокислотозаміщених-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінонів / Фігурка О.М., Ратушна О.П., Хом'як С.В., Яремкевич О.С. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" Хімія, технологія речовин та їх застосування – Львів. – 2015. - № 812. - С. 205-209. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі антиоксидантних структур.)*

4. Самойлюк Д.С. Закономірності структурування модифікованих полівінілхлоридом поліестерних композитів / Самойлюк Д.С., Левицький В.Є., Гуменецький Т.В., Фігурка О.М. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" Хімія, технологія речовин та їх застосування – Львів. – 2015. - № 812. - С. 388-393. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі досліджуваних сполук.)*

5. Фігурка О.М. Синтез амінонафтохінонів з 2,6-ди-*трет*-бутилфенольним замісником та їх тирозин протеїнкіназна і антимікробна активність / О.М. Фігурка, З.В. Губрій, О.З. Комаровська-Порохнявець, Г.Б. Шиян, С.В. Хом'як, М.Ю. Кузнецова, Т.І. Галенова, О.М. Савчук, В.П. Новіков // Наукові записки. Серія: Хімія – Тернопіль. - 2014. - № 21. - С. 19-23. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі досліджуваних сполук, обробці спектральних даних та підготовці статті до друку.)*

6. Фігурка О.М. Синтез і властивості 3-амінокислотозаміщених-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінонів / Фігурка О.М., Курка М.С., Драпак І.В., Губрій З.В., Хом'як С.В. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" Хімія, технологія речовин та їх застосування – Львів. –2014. - № 787. - С. 224-230. *(Особистий внесок автора полягає у здійсненні літературного пошуку, синтезі та аналізі спектральних даних досліджуваних сполук.)*

7. Болібрux X. Синтез та перетворення нових гетероциклічних гідразонів на основі 1,4-нафтохінону / Болібрux X., Щекун І., Петрушка К., Литвин Б., Ковальчук О., Рабик М., Фігурка О., Миколів О., Марінцова Н. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" Хімія, технологія речовин та їх застосування – Львів. –2012. - № 726. – С. 119-122. *(Особистий внесок автора полягає у здійсненні частини експериментальних досліджень та аналізі спектральних даних.)*

8. Фігурка О.М. Тіосечовини амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / Фігурка О.М., Бучкевич І.Р., Станько О.В., Новіков В.П. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" Хімія, технологія речовин та їх застосування – Львів. –2012. - № 726. - С. 91-94. *(Особистий внесок автора полягає у здійсненні пошуку джерел літератури, синтезі похідних 1,4-нафтохінону, обробці спектральних даних та підготовці статті до друку.)*

9. Фігурка О.М. Синтез і властивості ацилізотіоціанатних похідних 1,4-нафтохінону / Фігурка О.М., Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В.,

Мусянович Р.Я., Новіков В.П. / Вісник Національного університету “Львівська політехніка” Хімія, технологія речовин та їх застосування – Львів. – 2011. - № 700. - 137-143. (*Особистий внесок автора полягає у здійсненні синтетичної частини експерименту та оформленні статті.*)

10. Бучкевич І. Амінокислотні похідні 6,7-N-заміщеного-1,4-нафтохінону та дослідження їх впливу на морфологію зародків в'юна впродовж ембріогенезу / І. Бучкевич, О. Яремкевич, О. Фігурка, О. Станько, М. Стасевич, Р. Мусянович, В. Новіков // Ukrainian Bioorganica Acta – Київ. - 2010. – № 1. – С. 34-41. (*Особистий внесок автора полягає у аналізі отриманих результатів та спектральних даних, підготовці висновків.*)

11. Бучкевич І. Патент на корисну модель № 63943, МКП 2011.01.Спосіб отримання похідних 3,6-дигідро-2Н-тіопірану / Бучкевич І., Платонов М., Фігурка О., Мусянович Р., Стасевич М., Новіков В.; заявник і патентовласник Національний університет “Львівська політехніка”. - № u 2011 03714; заявл. 28.03.2011; опубл. 25.10.2011 Бюл. № 20. (*Особистий внесок автора полягає у здійсненні літературного огляду, здійсненні частини експериментальних досліджень та підготовці патенту.*)

12. Бучкевич І. Синтез нових заміщених 1,4-нафтохінонів з гетероциклічною складовою / Бучкевич І.Р., Фігурка О.М., Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. // Тези доп. XXII Української конференції з органічної хімії, - 20-25 вересня 2010. - Ужгород, Україна. – С. 31.

13. Фігурка О. Синтез та перетворення нових ацилізотіоціанатних похідних імідазолнафтохінону-1,4 / Фігурка О., Бучкевич І., Станько О., Платонов М., Стасевич М., Мусянович Р., Новіков В. // Тези доп. XIII наукової конференції «Львівські хімічні читання-2011», - 28 травня-1 червня 2011. - Львів, Україна. - С. 062.

14. Фігурка О.М. Синтез та біологічна активність ацилізотіоціанатів на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / Фігурка О.М., Бучкевич І.Р., Станько О.В., Платонов М.О., Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. // Тези доп. III всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання-2011», - 18-21 квітня 2011. - Харків, Україна. – С. 134-135.

15. Figurka O.M. Synthesis and modification of acyl N-isothiocyanate imidazole derivatives of 1,4-naphthoquinone / Figurka O.M., Buchkevych I.R., Stanko O.V., Stasevych M.V., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. // abstracts of Scientific conference. Chemistry and chemical technology – 27 april 2011. - Kaunas, Lithuania. – P.109.

16. Stasevych M. Interaction 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with N-aryl-β-alanines / Stasevych M., Buchkevych I., Figurka O., Stanislavchuk Yu., Musyanovych R., Novikov V., Mickevicius V., Vaickelionoene R. // abstracts of Scientific conference. Chemistry and chemical technology – 27 april 2011. - Kaunas, Lithuania. – P. 100-111.

17. Buchkevych I.R. Synthesis of thiazole derivatives of 1,4-naphthoquinone / Buchkevych I.R., Figurka O.M., Stasevych M.V., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. // abstracts of Scientific conference. Chemistry and chemical technology – 27 april 2011. - Kaunas, Lithuania. – P.109.

18. Фігурка О. Претворення ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону у тіосечовини / Фігурка О., Бучкевич І., Станько О., Новіков В. // Тези доп. IV всеукраїнської наукової конференції «Хімічні Каразінські читання-2012» - 23-26 квітня 2012. - Харків, Україна. – С. 219-220.

19. Figurka O.M. Thiourea of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone / Figurka O.M., Buchkevych I.R., Stanko O.V., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. // abstracts of 14th young scientists conference on chemistry – 18-21 march 2012. - Rostock, Germany. – P. 88.

20. Фігурка О. Тіосечовини на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / Фігурка О., Бучкевич І., Станько О., Мусянович Я., Новіков В. // Тези доп. III Міжнародної науково-практичної конференції - 11-13 травня 2012. - Запоріжжя, Україна. - С. 343 -344.

21. Figurka O. Synthesis and properties of thioureas based on amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone / Figurka O., Buchkevych I., Novikov V. // abstracts of III Internet conference, «Actual problems of synthesis and creation of new biologicaly active compounds and pharmaceutical drugs» - 23-25 april 2013. - Lviv, Ukraine. - С. 6.

22. Фігурка О.М. Амінонафтохінонові похідні просторово екранованого фенолу / Фігурка О.М., Хом`як С.В, Курка М.С., Губрій З.В., Поройков В.В., Новіков В. // Тези доп. XXII Української конференції з органічної хімії – 16-20 вересня 2013. - Чернівці, Україна. – С-189.

23. Хом`як С.В. Нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону / Хом`як С.В., Фігурка О.М., Губрій З.В., Новіков В.П. // Тези доп. 5-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» – 27-28 вересня 2012. - Тернопіль, Україна. – С. 24-25.

24. Фігурка О.М. Синтез та антиоксидантна активність амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / Фігурка О.М., Яремкевич О.С., Бучкевич І.Р., Хом`як С.В, Бондарчук О.П., Лень Ю.Т., Новіков В.П. // Тези доп. IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» – 16-17 жовтня 2014. - Харків, Україна. – С. 298.

25. Бучкевич І.Р. Синтез гетероциклічних похідних заміщеного 1,4-нафтохінону, що містять імідазольні фрагменти / Бучкевич І.Р., Фігурка О.М., Яремкевич О.С., Червцова В.Г., Новіков В.П. // Тези доп. IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» – 16-17 жовтня 2014. - Харків, Україна. – С. 60.

26. Губрій З.В. Похідні піразоліну-потенційні антиоксиданти / Губрій З.В., Фігурка О.М., Комаровська-Порохнявець О.З., Іськів О.П., Москаленко Н.І., Хом`як С.В., Новіков В. // Тези доп. IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» – 16-17 жовтня 2014. - Харків, Україна. – С. 94.

27. Фігурка О. Амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону / О. Фігурка, С. Хом`як, З. Губрій, В. Новіков // Тези доп. XV наукової конференції «Львівські хімічні читання-2015» – 24-27 травня 2015. - Львів, Україна. – С. О47.

28. Фігурка О. Амінопохідні 1,4-нафтохінону / О. Фігурка, С. Хом`як, З. Губрій, Н. Марінцова, В. Новіков // Збірник тез доповідей VI Української конференції «Домбровські хімічні читання-2015» – 22-25 вересня 2015 р. - Львів, Україна. – С. С-49.

29. Figurka O. Synthesis, biological activity new amino derivatives of 1,4-naphthoquinone / O. Figurka, S. Khomyak, Y. Len, Z. Gubriy, V. Novikov // Тези доп.

АНОТАЦІЯ

Фігурка О.М. Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та їх біологічна активність. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розробці нових методів цілеспрямованого синтезу та препаративних методик одержання нових аміно- та амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону. Розроблено новий підхід до синтезу 2-амінокислото-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, а також запропоновано нові методики одержання α - та γ -лактамних похідних на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.

Для підтвердження будови синтезованих сполук використано методи елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ^1H ЯМР-спектроскопії, індивідуальність доведена методом тонкошарової хроматографії.

Проведено віртуальний скринінг біологічної активності та здійснено квантово-хімічні розрахунки реакційної здатності 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. Фармакологічні дослідження нових амінопохідних 1,4-нафтохінону показали наявність у них широкого спектру біологічної дії. Серед синтезованих структур виявлено сполуки-лідери, які проявляють високу фунгіцидну, антибактеріальну, антирадикальну та антиоксидантну активності, також підтверджено, що амінопохідні 1,4-нафтохінону відносяться до нетоксичних речовин.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, амінокислоти, аміни, лактами, екранований фенол, біологічна активність.

АННОТАЦИЯ

Фигурка О.М. Синтез новых аминопроизводных 1,4-нафтохинона и их биологическая активность. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет “Львовская политехника” Министерства образования и науки Украины, Львов, 2016.

Диссертация посвящена синтезу и разработке препаративных методик целенаправленного синтеза новых амино- и аминокислотных производных 1,4-нафтохинона. Разработан новый подход к синтезу 2-аминокислото-3-хлоро-1,4-нафтохинонов, а также предложены новые методы получения α - и γ -лактамных производных на основе аминокислотных замещенных 1,4-нафтохинонов.

Для подтверждения структуры новых синтезированных соединений использованы методы элементного анализа, ИК-, УФ-, ^1H ЯМР-спектроскопии, индивидуальность доказана методом тонкослойной хроматографии.

Осуществлено виртуальный скрининг биологической активности и осуществлено квантово-химические расчеты реакционной способности 2-замещенных-3-хлоро-1,4-нафтохинонов. Фармакологические исследования синтезированных структур показали наличие в них широкого спектра биологического действия. Среди

них выявлены соединения-лидеры, которые проявляют высокую фунгицидную, антибактериальную и антиоксидантную активности, а также подтверждено, что аминокислотные производные 1,4-нафтохинона относятся к нетоксическим веществам.

Ключевые слова: 1,4-нафтохинон, аминокислоты, амины, лактамы, экранированный фенол, биологическая активность.

SUMMARY

Figurka O.M. Synthesis of new amino derivatives of 1,4-naphthoquinone and their biological activity. – On the right of manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Candidate of Sciences in Chemical by the specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. Lviv Polytechnic National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2016.

The thesis is devoted to the optimization, synthesis and development of preparative methods of purposeful synthesis of the small library of new amino and amino acid derivatives of substituted 1,4-naphthoquinone.

A new approach to the synthesis of 2-amino acid-3-chloro-1,4-naphthoquinones is developed. Also improved convenient, versatile method of obtaining chlorides amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone with high yields developed. Also we proposed a new method of synthesis of α - and γ -lactam derivatives of 1,4-naphthoquinone by intramolecular and intermolecular N-acylation of chlorides amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone.

As a result of this work we synthesized the first series of new amino and amino acid derivatives based on 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-chloro-1,4-naphthoquinone, 2-(9*H*-carbazolyl-9)-3-chloro-1,4-naphthoquinone and 2-pyrrolidone-3-chloro-1,4-naphthoquinone, studied chemical characteristics of these compounds and formulations suggested methods for their preparation.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis, IR-, UV-, ^1H NMR-spectroscopy, and thin layer chromatography.

Mainly this research work is based on a systematic approach to create antimicrobial and antioxidant compounds including previously not described in the literature amino derivatives of 1,4-naphthoquinone based on *in silico*, *in vitro* and *in vivo* studies.

Using computer calculations of web resource PASS Online virtual screening of biological activity were conducted and quantum-chemical calculations of reactivity of 2-substituted-3-chloro-1,4-naphthoquinones performed by program Schrödinger, based on this study the new methods of synthesis of new antimicrobial and antioxidant amino derivatives of 1,4-naphthoquinone were developed.

Pharmacological studies of newly synthesized structures showed that they have a wide range of biological effects, in particular fungicidal, antibacterial, antioxidant activity, also was found that amino derivatives of 1,4-naphthoquinone refer to non-toxic substances. Biological screening revealed: eight new powerful antibacterial compounds active against gram-positive bacteria *S. aureus* and *M. luteum*; three structures with significant antifungal effect on *C. tenuis* and *A. niger*; nine highly active antioxidants that exceed those standards.

According to *in vivo*-studies antioxidant effect of derivatives of 1,4-naphthoquinone provided by activation of endogenous enzymatic antioxidant defense system.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, amino acids, amines, lactams, hindered phenol, biological activity.