

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:

Новіков Володимир Павлович

доктор хімічних наук, професор

Ідентичність всіх примірників дисертації

ЗАСВІДЧУЮ:

Вчений секретар спеціалізованої

Вченої ради Д 35.052.01



/Будішевська О.Г./

Львів-2016

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 5 |
| ВСТУП | 7 |
| | |
| РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 13 |
| 1.1. Представники похідних 1,4-нафтохінону природного походження та їх біологічна дія. | 14 |
| 1.1.1. Роль хіноїдної структури в забезпеченні біологічної активності похідних 1,4-нафтохінону. | 16 |
| 1.1.2. Роль замісників в положеннях C ² , C ³ та C ⁵ 1,4-нафтохінону. | 18 |
| 1.1.3. Фармакофорні фрагменти для синтезу нових похідних 1,4-нафтохінону. | 20 |
| 1.2. Синтетичні похідні 1,4-нафтохінону. | 23 |
| 1.2.1. Алкільні похідні 1,4-нафтохінону. | 23 |
| 1.2.2. Амінопохідні 1,4-нафтохінону. | 24 |
| 1.3. Синтез N-похідних 1,4-нафтохінону. | 27 |
| 1.3.1. Синтез з використанням 1,4-приєднання за Міхаелем, реакцій нуклеофільного заміщення та реакції Манніха. | 27 |
| 1.3.2. Синтез з використанням хлорангідридів карбонових кислот. | 29 |
| 1.3.3. Синтез з утворенням лактамів. | 34 |
| 1.3.4. Синтез амінокислотних похідних та амінопохідних 1,4-нафтохінону. | 36 |
| 1.4. Висновки. | 39 |
| | |
| РОЗДІЛ 2. ПЛАНУВАННЯ СИНТЕЗУ АМІНОПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ | 40 |
| 2.1. Комп'ютерні розрахунки фармакологічної активності і механізмів біологічної дії амінопохідних 1,4-нафтохінону. | 40 |
| 2.2. Фармакологічна активність амінопохідних 1,4-нафтохінону передбачена за допомогою веб-ресурсу PASS Online | 42 |

| | | |
|--|---|------------|
| 2.3. | Механізми біологічної дії амінопохідних 1,4-нафтохінону передбачені за допомогою веб-ресурсу PASS Online. | 47 |
| 2.4. | Біологічна активність 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. | 49 |
| 2.5. | Біологічна активність 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів. | 49 |
| 2.6. | Розрахунок молекулярних властивостей 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. | 51 |
| 2.7. | Висновки. | 53 |
| РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ 2-N-R-3-ХЛОРО-1,4-НАФТОХІНОНІВ | | 54 |
| 3.1. | Синтез 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. | 54 |
| 3.2. | Синтез хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону. | 60 |
| 3.3. | Синтез лактамних похідних 1,4-нафтохінону. | 63 |
| 3.4. | Синтез амідних похідних 1,4-нафтохінону. | 65 |
| 3.5. | Синтез карбамідних та тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону. | 68 |
| 3.6. | Висновки. | 71 |
| 3.7. | Опис експериментів. | 72 |
| РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ 2-R-3-АМІНО-1,4-НАФТОХІНОНІВ | | 89 |
| 4.1. | Синтез 2-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислото-заміщених-1,4-нафтохінонів. | 89 |
| 4.2. | Синтез 2-(9 <i>H</i> -карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів. | 93 |
| 4.3. | Синтез 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів. | 95 |
| 4.4. | Синтез амінопохідних на основі 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. | 97 |
| 4.5. | Висновки. | 98 |
| 4.6. | Опис експериментів. | 99 |
| РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК | | 113 |
| 5.1. | Антирадикальна активність. | 113 |
| 5.2. | Антиоксидантна активність. | 119 |

| | |
|---|-----|
| 5.3. Фунгібактерицидна активність. | 128 |
| 5.3.1. Антимікробна активність 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. | 129 |
| 5.3.2. Антимікробна активність 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів. | 132 |
| 5.4. Визначення рівня ембріонотоксичної дії. | 136 |
| 5.5. Висновки. | 141 |
| | |
| ВИСНОВКИ | 142 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ | 144 |
| ДОДАТОК А. Акти впровадження. | 176 |
| ДОДАТОК Б. Прогноз біологічної активності за програмою PASS Online. | 181 |
| ДОДАТОК В. Термограми. | 185 |
| ДОДАТОК Г. ¹ H ЯМР спектри. | 186 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | | |
|-------------------|---|---|
| АТФ | - | аденозинтрифосфорна кислота |
| АФК | - | активні форми кисню |
| Ас | - | ацетильна група |
| ВІС | - | водно-імобілізаційний стрес |
| г | - | грам |
| год | - | година |
| д | - | дублет |
| Да | - | дальтони |
| дд | - | дублет дублетів |
| ДМСО | - | диметилсульфоксид |
| ДМФА | - | диметилформамід |
| ДНК | - | дезоксирибонуклеїнова кислота |
| ДТ-діафораза | - | хінон резуктаза |
| ДФПГ | - | 2,2-дифенілпікрілгідрозил |
| ДХНХ | - | 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон |
| ДЦК | - | дициклогексилкарбодимід |
| екв. | - | еквівалент |
| ІЧ | - | інфрачервоний |
| КГ | - | карбонільні групи |
| кв | - | квартет |
| кр | - | краплі |
| л | - | літр |
| м | - | мультиплет |
| МБсК | - | мінімальна бактеріостатична концентрація |
| МБцК | - | мінімальна бактеріоцидна концентрація |
| мл | - | мілілітр |
| МДА | - | малоновий диальдегід |
| МФсК | - | мінімальна фунгістатична концентрація |
| МФцК | - | мінімальна фунгіцидна концентрація |
| м.ч. | - | мільйонні частки |
| НАД | - | нікотинаміддинуклеотид |
| НАДФ ⁺ | - | нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (кофермент оксидоредуктаз) |
| НАД(Ф)Н | - | нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидаза |
| ОМБ | - | окисна модифікація білка |
| ПМР | - | протонний магнітний резонанс |
| ПОЛ | - | перекисне окиснення ліпідів |
| ПМЕК | - | пероксид метилетилкетон |
| РПА | - | радикал-поглинаюча активність |

| | |
|------------------|--|
| с | - синглет |
| сГр | - сантигрей |
| СОШ | - слизова оболонка шлунку |
| СОТвК | - слизова оболонка товстого кишківника |
| СОТнК | - слизова оболонка тонкого кишківника |
| Т | - триплет |
| T _{пл.} | - температура плавлення |
| ТШХ | - тонкошарова хроматографія |
| ТБК | - тіобарбітурова кислота |
| УФ | - ультрафіолетовий |
| уш.с. | - уширений синглет |
| ЯМР | - ядерний магнітний резонанс |
| Alk | - алкільна група |
| Ar | - ароматичний радикал |
| DMF | - диметилформамід |
| DMSO | - диметилсульфоксид |
| DTA | - диференційний термографічний аналіз |
| DTG | - диференційні термографічні криві |
| Hal | - галоген |
| Е | - електрофільність |
| Et | - етильна група |
| <i>in silico</i> | - зроблено за допомогою комп'ютерної симуляції |
| <i>in vitro</i> | - виконання експерименту чи інших маніпуляцій у пробірці |
| <i>in vivo</i> | - експеримент проводиться над живим організмом |
| iNOS | - індукцибельна NO-синтаза |
| Me | - метильна група |
| Met | - метал |
| Т | - температура |
| TG | - термографічні криві |
| <i>Pa</i> | - ймовірна біологічна активність |
| PASS | - Prediction of Activity Spectra for Substances |
| <i>Pi</i> | - ймовірна біологічна неактивність |
| Ph | - фенільна група |
| Pu | - піридин |

ВСТУП

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, протівірусну, антиоксидантну, антипротозойну, протималярійну, протипухлинну, проти-запальну 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.

Механізм дії 1,4-нафтохінонів в залежності від їх хімічної структури є досить різноманітним і складним: вони зв'язуються з ДНК, пригнічують процеси реплікації, взаємодіють з ферментними білками і, відповідно, діють на клітини та мембрани мітохондрій, тим самим, впливаючи на потік електронів у дихальному ланцюгу. Такий комплекс унікальних властивостей робить 1,4-нафтохінони цікавими об'єктами для розробки різноманітних терапевтичних засобів багатопланового призначення.

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 сполук із антимікробними та антиоксидантними властивостями серед не описаних амінопохідних 1,4-нафтохінону.

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, в наслідок 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 -лактамі 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*-карба-золіл-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 університет 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. Склярівим 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.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нафтохінони - група перспективних органічних сполук, що посідає значне місце серед природних речовин та їх синтетичних похідних, котрі володіють широким спектром біологічної активності, а саме: антибактеріальною [1, 2], протигрибковою [3, 4], противірусною [5, 6], протипухлинною [7-9] і протималарійною [10, 11]. Досліджено, що антибактеріальна активність 2-гідрокси-3-заміщених -1,4-нафтохінонону із -Cl та -NO₂ замісниками проявляють активність відносно *Staphylococcus aureus* за низьких концентрацій (32 мг/мл) [12]. Встановлено, що синтетичні похідні 2-гідрокси-1,4-нафтохінону ефективні проти ракоподібних, а саме, артемії *Artemia salina* і проти молюска *Biomphalaria glabrata*, які є основним вектором передачі шистоосомозу [13]. Інші цікаві синтетично отримані нафтохінони представлені групою - ферроценіл аміногідроксинафтохінонів, які показали антипаразитарну активність відносно токсоплазми *Toxoplasma gondii* [14]. У 2010 році було здійснено *in vitro* дослідження антиоксидантної активності гідроксилвмісних 1,4-нафтохінонів. Ці сполуки тестували і оцінювали за здатністю кількісно поглинати вільні радикали. Усі синтезовані структури проявили помірну радикал-поглинаючу активність, відносно 2,2-дифенілпікрилгідрозилу (ДФПГ) і встановлено, що сполуки володіють значною ліпопероксидативною активністю [15]. З цих причин, природні нафтохінони та їх синтетичні похідні є цікавими для дослідження в різних областях, таких як: органічний синтез, фармакологія, токсикологія та фармацевтика.

Не зважаючи на те, що структура і біологічна активність похідних 1,4-нафтохінону досить широко описана, все ще залишається не визначеною можливість синтезу нових сполук, які б мали задані властивості. Однією з таких можливостей являється ресинтез природних похідних, для яких екстракція з

природної сировини і очистка є занадто дорогими. Другий шлях це синтез нових ще не виявлених в природі сполук.

Літературний огляд біологічних властивостей і синтезу похідних 1,4-нафтохінону виконано, використовуючи бази даних: PubMed, Wiley Online Library, Springer Link, Royal Society of Chemistry, Elsevier-Science direct, Annual Reviews і Redalyc.

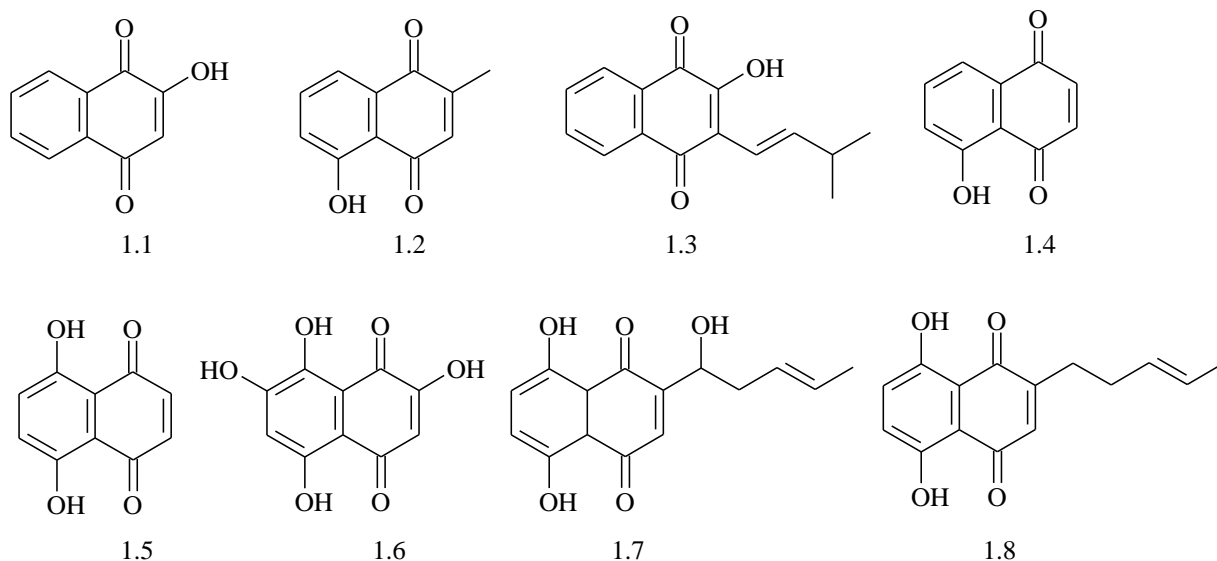
1.1. Представники похідних 1,4-нафтохінону природного походження та їх біологічна дія.

Впродовж тривалого часу нафтохінони привертали до себе значний інтерес у виробництві великої кількості високоякісних барвників. В даний час, інтерес до цього класу сполук знову зріс після того, як було встановлено, що ціла група хінонів відіграє життєво важливу роль в енергетичних процесах переносу електронів в дихальних і фотохімічних ланцюгах біологічних систем. Хінони, зокрема похідні бензохінону та нафтохінону, були знайденими та виділеними із вищих та нижчих видів рослин і також зустрічаються у організмах тварин та людей. Вони представляють собою групу коферментів Q, які і здійснюють транспорт електронів в дихальних шляхах клітин, а, отже, впливають на молекулярні механізми обміну кисню [16, 17].

1,4-Нафтохінони широко розповсюджені в природі, особливо в деяких сімействах вищих рослин (*Plumbaginaceae*, *Juglandaceae*, *Ebenaceae*, *Boraginaceae*, *Dioncophyllaceae*, *Ancistrocladaceae*, *Iridaceae*, *Verbenaceae*, *Scrophulariaceae*, *Avicenniaceae*, *Balsaminaceae*, *Bignoniaceae*, *Gentianaceae*, *Droseraceae*, *Nepenthaceae*, *Lythraceae*, *Euphorbiaceae*) у водоростях, грибах і в якості продуктів метаболізму деяких бактерій [18, 19].

Нафтохінони є вторинними метаболітами рослин і мікроорганізмів. Вони вступають в окисні процеси, тим самим, здійснюючи хімічний захист рослинних тканин. Лапахол, лоусон, юглон і плумбагін - приклади природних нафтохінонів, які століттями використовуються в традиційній індійській

медицині [20-25]. Гідрокси-1,4-нафтохінони та їх похідні, окрім властивостей барвника, можуть проявляти: протималарійну, антибактеріальну, протигрибкову та протипухлинну властивості.



До числа природних гідроксилвмісних нафтохінонів входять: лоусон (**1.1**), який міститься в листі і стебелі хни (*Lawsonia inermis* L.) [20, 21]; плумбагін (**1.2**), який екстрагують із кореневищ *Plumbago scandens* L., що використовують для лікування прокази та туберкульозу [21, 23]; лапахол (**1.3**), міститься в рослинах роду *Tabebuia* spp., *Tecoma* spp. та *Tecomella undulata* [26]; юглон (**1.4**), отримують з кореня, листя, плодів, кори і деревини чорного горіха (*Juglans nigra*), Європейського горіха (*Juglans regia*) і Американського білого горіха (*Juglans cinerea*) [25]; нафтазарин (**1.5**), який природним чином виробляється в корі дерева *Lomatia obliqua* та *Alkana species* [25, 27]; момпаїн (**1.6**), виділений із грибів *Helicobasidium tompa* [10]; шиконін (**1.7**), який є основним компонентом червоних екстрактів з коріння рослини *Lithospermum erythrorhizon*; і арбенін (**1.8**), виділений з трави *Arnebia densiflora* [28].

Повідомляється, що наявність гідроксильної групи у бензеновому кільці похідних 1,4-нафтохінону (наприклад юглон та шиконін), за використання їх у низьких концентраціях, веде до оксидативного стресу у тканинах, а ось структури, які містять гідроксилвмісні замісники біля хіноїдного кільця (наприклад лаусон та лапахол) не провокують окисних процесів у клітинах. Прооксидантну активність деяких похідних 1,4-нафтохінону пов'язують із

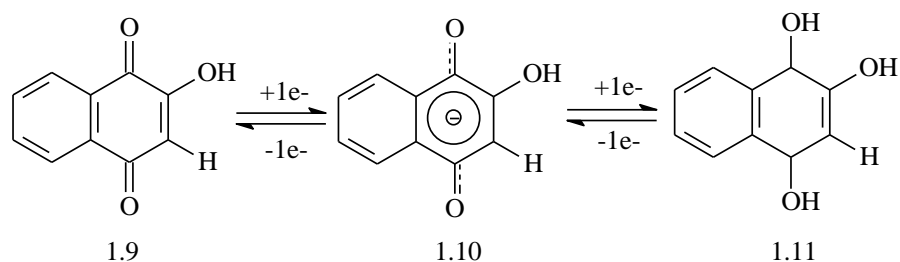
наявністю токсичності цих структур, що називають вільно-радикально залежною токсичністю [29, 30].

1.1.1. Роль хіноїдної структури в забезпеченні біологічної активності похідних 1,4-нафтохінону.

Виняткова біологічна активність 1,4-нафтохінону забезпечується наявністю двох карбонільних груп, які мають можливість приймати один або два електрони із утворенням аніон- (семіхінонів) і діаніон-радикалів (гідрохінонів) в результаті. Ці аніони володіють високою реакційною здатністю. Як показано в схемі 1.1, 2-гідрокси-1,4-нафтохінон (**1.9**) може бути відновлений до семіхінону (**1.10**) і надалі до гідрохінону (**1.11**) послідовним приєднанням електронів. Така циклічність окисно-відновних процесів веде до генерації активних форм кисню (АФК), таких як: супероксид радикал, гідроксил радикал і гідроген пероксид [17, 19]. Супероксидний радикал є нестабільним, що зумовлює його високу реакційну здатність, це веде до утворення гідроген пероксиду. І хоча це не радикальна структура, вона характеризується високою токсичністю для клітин, оскільки може дифундувати крізь мембрани. АФК є потужними окиснювачами і, ймовірно, відповідальні за пошкодження макромолекул, таких як ДНК, білки і ліпіди, що веде до оксидативного стресу та апоптозу в клітинах [17, 19, 31, 32].

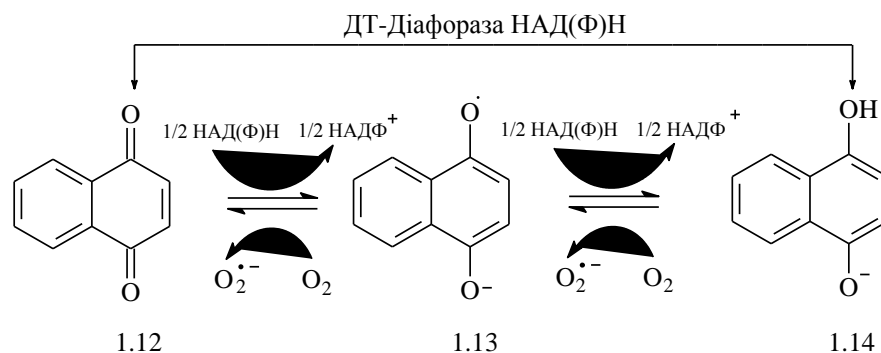
Таким чином, таке відновлення нафтохінонів спричинене їх окисно-відновними властивостями. Відповідно, здатність цих сполук приймати електрони може бути використана для їх модифікації, приєднанням замісників до нафтохінонового циклу, які діють як акцептори або донори електронів [33]. Крім того, корегування реакційної здатності 1,4-нафтохінону можна здійснювати шляхом зміни хімічного середовища, що може поліпшити його фармакологічну активність і понизити кількість побічних ефектів [34].

Схема 1.1



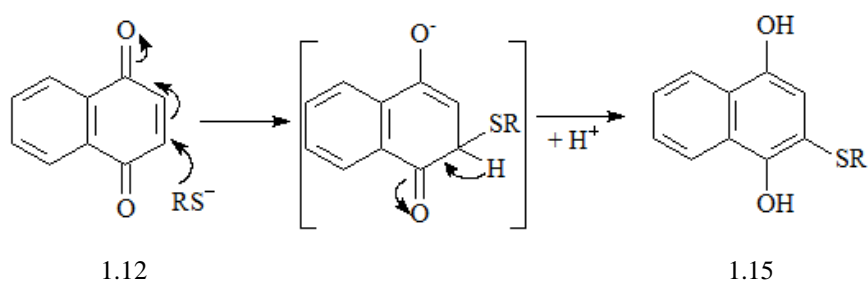
У біохімічних процесах 1,4-нафтохінон (**1.12**) може бути відновлений до семіхінону (**1.13**), вільного радикалу, а потім до гідрохінону (**1.14**) дією ферменту цитохром Р450 редуктази та інших флавопротеїдних ферментів. Крім того, ДТ-діафораза (НАД(Ф)Н хінон-редуктаза) безпосередньо відновлює нафтохінон до гідрохінону.

Схема 1.2



Нафтохінони можуть також виступати в якості електрофілів, взаємодіючи з нуклеофілами в біологічних молекулах у реакціях арилювання. Коли нуклеофілом є тиольна група, в результаті реакції утворюється тиоетер (**1.15**), який, загалом, є стабільною структурою. 1,4-Нафтохінони є акцепторами Міхаеля, оскільки вони володіють електрофільністю α , β -ненасиченої карбонільної системи, внаслідок їх здатності утворювати ковалентні зв'язки з нуклеофільними групами в біологічних молекулах [17].

Схема 1.3



Слід відзначити, що нафтохінони, як природного, так і синтетичного походження є перспективною групою сполук. Через їх особливо активну хіноїдну структуру, вони наділені широким спектром біологічної активності.

1.1.2. Роль замісників в положеннях C², C³ і C⁵ 1,4-нафтохінону.

Вітамін К (антикоагулянт) сприяючи γ -карбоксилюванню глютамінового залишку білків, забезпечує їх участь у згортанні крові, генерацією хелатів кальцію. Вітаміну К має різні форми (вітамери): похідні 2-метил-1,4-нафтохінону (менадіон, так званий Вітамін К₃), найбільш важливим з яких є філохінон, рослинного походження (вітамін К₁, з бічним ланцюгом у положенні C³, "R3" Рис. 1), і менахінони (вітамін К₂, з поліізопреновим бічним ланцюгом в положенні C³) бактеріального походження (продукується кишковою мікрофлорою) [35]. Циклічність між окисленою і відновленою формами хінону вітаміну К є вирішальною для його біологічної активності [33]. Цей хінон/гідрохінон обмін є основою наявності біологічної активності усіх похідних 1,4-нафтохінону.

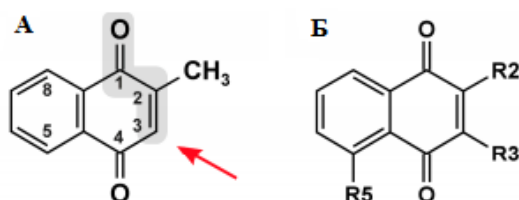


Рис. 1. Структурні форми нафтохінонів. (А) Менадіон (2-метил-1,4-нафтохінон), це α, β -ненасичений карбонільний залишок (сірий) і місце нуклеофільної атаки в приєднанні за Міхаелем (стрілка); (Б) інші нафтохінони природного походження.

В тканинах нафтохінони спричиняють окисно-відновний циклічний процес, що веде до генерації АФК [36]. В клітинах ссавців відновлення 1,4-нафтохінонів може відбуватися за рахунок НАДН або НАД(Ф)Н, що каталізуються ферментативно. Для прикладу, цитохром Р450 редуктаза каталізує реакцію відновлення хінону до семіхінону [37], який може бути зворотно

окисненим молекулярним киснем, що приведе до накопичення АФК. Альтернативою є відновлення 1,4-нафтохінону до 1,4-гідрохінону, за участі двох електронів, що каталізується НАД(Ф)Н: хінон оксидоредуктаза-1 (НХО-1, ДТ-діафораза) [38]. Тоді утворений гідрохінон може вступити в II фазу метаболізму ксенобіотиків [39] (кон'югація гідроксильних залишків з водорозчинними молекулами для полегшення виведення з організму), які можуть бути нестабільними і бути окисненими киснем з утворенням семіхінонів і супероксиду [39].

Нафтохінони, які не містять одного замісника в хіноїдному циклі, для прикладу C^3 в менадіоні, можуть вступати в реакцію приєднання за Міхаелем з нуклеофілами, такими як меркаптани або аміни, і утворювати аддукти. Важливо відзначити, що замісник в положенні C^2 впливає на електрофільність атому Карбону в положенні C^3 , та його доступність, наприклад лаусон (2-гідрокси-1,4-нафтохінон) є порівняно слабким алкілюючим агентом [40, 41].

Для прикладу, лаусон (**1.1**) вступає в реакцію приєднання за Міхаелем із кератином шкіри та волосся утворюючи стабільну забарвлену структуру [42].

Шляхом окиснення і алкілування великої кількості біомолекул клітин менадіоном або іншими нафтохінонами, здійснюється їх цитотоксичний вплив. З цієї причини менадіон та його похідні розглядаються, як протипухлинні препарати (або проліки, а семіхінон-радикал, утворений відновленням менадіону, можна розглядати, як активну форму) [43]. Таким чином, багато біологічних ефектів 1,4-нафтохінонів можуть бути пояснені їх окисно-відновними та алкілюючими властивостями [18].

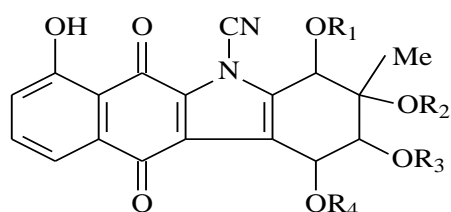
Отже нафтохінони діють за двома типами реакцій: як оксидант, змінюючи чисельність АФК; і, як електрофіл, утворюючи ковалентні зв'язки з нуклеофілами біологічних молекул. Слід відзначити, що біологічна активність похідних 1,4-нафтохіну зумовлена замісниками ароматичного та хіноїдного ядер.

1.1.3. Фармакофорні фрагменти в синтезі нових похідних 1,4-нафтохінону.

Ключовим аспектом пошуку нових фармакологічно активних речовин є створення малотоксичних речовин із широким спектром біологічної активності. Тому хімічна модифікація 1,4-нафтохінону все ще привертає увагу дослідників і є актуальною. Введення в молекулу похідних 1,4-нафтохінону аміно- та амінокислотних фрагментів може забезпечити широкий спектр антимікробної активності, стабільність, біологічну сумісність структур і низьку токсичність.

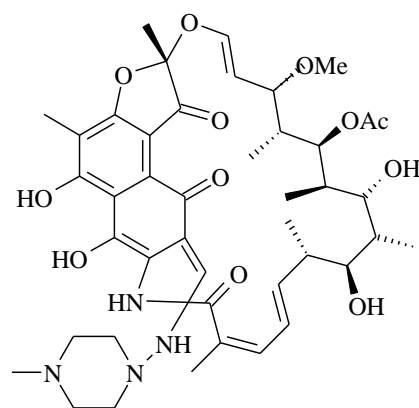
Відомо, що амінопохідні 1,4-нафтохінону характеризуються низькою токсичністю, деякі із їх представників пройшли тестування *in vitro* і за одержаними результатами ці сполуки відносяться до малотоксичних і не токсичних речовин [44]. Також відомо, що велика кількість похідних 1,4-нафтохінону з амінною ланкою входять до числа фунгіцидних та бактерицидних сполук [45].

1,4-Нафтохінон – фармакофор, котрий входить до молекулярної структури антибіотичних препаратів природного походження: кінаміцину А, В, С, D (вперше синтезований 2006 році), рифампіцину, рифаміцину, тощо [46].



Кінаміцин А, В, С, D.

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Кінаміцин А | COMe | COMe | COMe | H |
| Кінаміцин В | H | COMe | H | H |
| Кінаміцин С | COMe | H | COMe | COMe |
| Кінаміцин D | COMe | H | COMe | H |



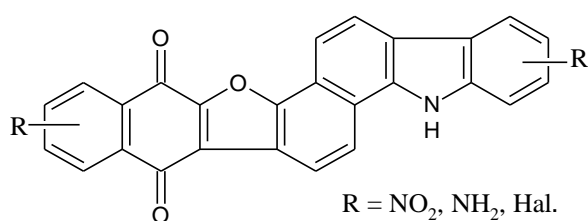
Рифаміцин

Токсичність цих препаратів у порівнянні з їх антибактеріальною активністю часто перешкоджає їх використанню в якості антибіотиків для лікування інфекційних захворювань. Кінаміцин володіє проти-пухлинною дією, що дозволяє використовувати його в якості паліативної терапії деяких типів раку [47], а тривалий прийом рифаміцину, при

боротьбі із туберкульозом, веде до цирозу печінки за рахунок його гепатотоксичності [48, 49].

1,4-Нафтохінон та фрагмент карбазолу входять до складу антибіотику широкого спектру дії - бензо[*b*]карбазолохінон ціанаміду (кінаміцин D, KD), виділеного із штаму *Streptomyces murayamaensis*, який застосовується у боротьбі із туберкульозною паличкою та ін. інфекційними збудниками [50].

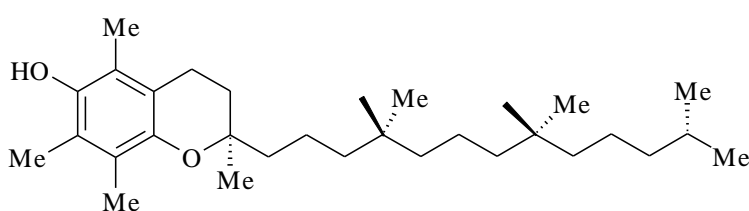
Відомо, що алкалоїди та сполуки природного походження, які містять в своєму складі фрагмент карбазолу, відіграють важливу роль у відкритті нових протитуберкульозних препаратів проти високорезистентних штамів *Mycobacterium tuberculosis* [51], їх також застосовують при лікуванні захворювань, викликаних бактеріями, грибками та найпростішими [52-54]; хвороби Альцгеймера [55], раку, тощо [56-60]. Деякі ж похідні заміщеного карбазолу є ефективним β -блокаторами [61].



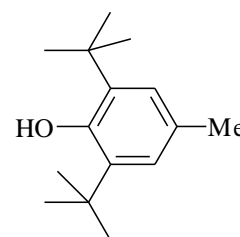
Також карбазольний фрагмент входить до складу високо стійких барвників та пігментів отриманих із 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону [62].

З моменту відкриття токоферолу, вітаміну Е (**1.16**), відомого потужного антиоксиданту, енольні структури становлять особливе зацікавлення в органічному синтезі біологічно активних сполук.

Антиоксиданти – речовини, котрі гальмують розвиток вільно-радикальних реакцій, попереджаючи утворенню пероксидів, які пошкоджують клітинні та субклітинні мембрани, що є важливим для розвитку організму, нормального функціонування нервової та м'язової систем [63-65].

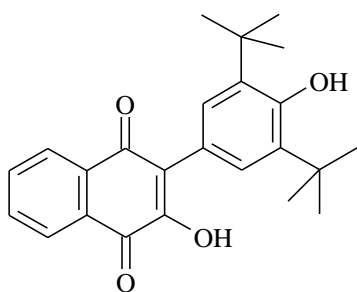


1.16



1.17

Для прикладу 2,6-ди-*трет*-4-метилфенол, іонол (**1.17**) - синтетичний просторово екранований фенол, похідне 2,6-ди-*трет*-4-бутилфенолу. За хімічними властивостями іонол є синтетичним аналогом вітаміну Е, так як здатний пригнічувати автокаталітичні процеси радикального окислення [66]. Іонол виступає донором атома Гідрогену з гідроксильної групи, перетворюючи пероксидні радикали в гідропероксиди [67]. Тому, завдяки його здатності нейтралізувати вільні радикали і переривати ланцюгові реакції успішно застосовувався для лікування деяких видів раку, променевих і трофічних уражень шкіри і слизових оболонок, тощо [68].



Наприклад, 3-гідрокси-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінон поєднує властивості інгібітора росту ракових клітин [69] і сильного антиоксиданта [70]. Наявність екранованого фенолу в даному похідному 1,4-нафтохінону, швидше за все, відповідає за антиоксидантну активність.

Надмірна токсичність деяких 1,4-нафтохінонів обмежує їх застосування при боротьбі з інфекційними, запальними захворюваннями, тощо. Таким чином, є дуже важливим пошук більш сильнодіючих і менш токсичних похідних 1,4-нафтохінону. Амінопохідні 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону можуть бути використані в якості можливого підходу до синтезу нових структур із різноманітною біологічною активністю та низькою токсичністю [71], заміщенням атома Хлору біля атома Карбону в положенні C³ в 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону амінокислотним фрагментом є одним з можливих способів досягнення цієї мети.

Тому, введення просторово екранованих фенолів в молекулу амінопохідного 1,4-нафтохінону може бути дуже значущим з точки зору розширення біологічної активності похідних 1,4-нафтохінону.

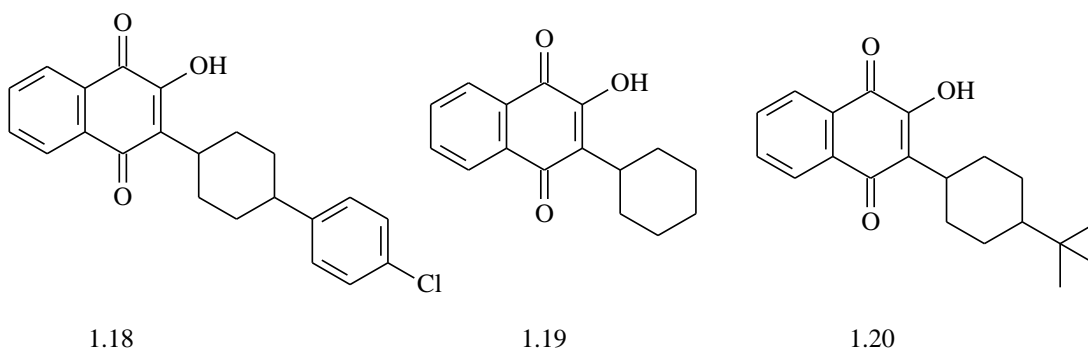
1.2. Синтетичні похідні 1,4-нафтохінону.

1.2.1. Алкільні похідні 1,4-нафтохінону.

Серед синтетичних аналогів 1,4-нафтохінону найбільш відомими є алкільні похідні.

Алкілзаміщені 1,4-нафтохінони це пігменти, а також сполуки із широким спектром біологічної дії. Зокрема, похідні 3-алкіл-2-гідрокси-1,4-нафтохінону проявляють активність проти організмів, включаючи бактерії, гриби, паразити, найпростіші, кліщі і комахи, а також пухлинні клітини [72, 73]. Повідомляється, що 2-гідрокси-3-метиламіно і 1,2,3-тріазол похідні 1,4-нафтохінону інгібують ріст *Trypanosoma cruzi* шляхом впливу на дихальний цикл паразита [72]. Крім того, дослідження показали, що 2-гідрокси-3-фенілсульфанілметил-1,4-нафтохінони токсичні для *Plasmodium falciparum* через взаємодію із дихальним ланцюгом в мітохондріях паразита [1].

Виявлено, що атоваквон (**1.18**), синтетичний 2-гідрокси-1,4-нафтохінон, і аналог убіхінону, виступає в якості коферменту Q і селективно інгібує ріст *P. falciparum*, впливаючи на мітохондріальний ланцюг переносу електронів у паразита [74-76].



Атоваквон-прогуаніл (Маларон) використовують для профілактики і лікування тропічної малярії [74-76]. Парваквон (**1.19**) і бупарваквон (**1.20**) 2-гідрокси-1,4-нафтохінони заміщені в положенні C³, використовуються в якості лікарських засобів для лікування пневмонії, викликанної *Pneumocystis pneumonia*, токсоплазмозу, малярії та лейшманіозу [77], що підкреслює важливість цього класу сполук.

1.2.2. Амінопохідні 1,4-нафтохінону.

Окрім алкілпохідних 1,4-нафтохінону, іншою групою цікавих структур є амінопохідні 1,4-нафтохінону. Амінонафтохінони вважаються потенційними протигрибковими засобами і виробляються різними рослинами, що належать до сімейства гвоздикоцвітних *Caryophyllales*, у тому числі *Nepenthaceae*, *Droseraceae*, *Plumbaginaceae*, *Drosophyllaceae* та *Ebenaceae* [18]. В літературних джерелах описано синтез і антибактеріальну активність похідних 2-аміно-1,4-нафтохінона [78].

Було показано, що введення аміногруп в структуру 1,4-нафтохінону часто веде до збільшення їх протипухлинної, антибактеріальної, протипаразитарної та молюскоцидної активності [78-81].

Виділено новий клас фізіологічно активних речовин, аналогів вітаміну К – це N-похідні-2-метил-3-амінометил-1,4-нафтохінону. Припускають, що N-похідні 1,4-нафтохінону, так само як і вітамін К, володіють ліполітичною активністю, а саме здатністю інгібувати процес перекисного окиснення ліпідів. Також N-похідні 1,4-нафтохінону характеризуються помірною токсичністю [82-84].

2-Амінокислотозаміщені-3-хлоро-1,4-нафтохінони характеризуються широким спектром біологічної активності: фунгіцидною, бактерицидною, протипухлинною, рістрегулюючою, протизапальною, тощо [85, 86]. В літературі повідомляється, що деякі амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону є носіями церебропротекторної, протишемічної, протигіпоксичної та протисудомної активностей та проявляють стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку [86-89].

Це зумовлено тим, що амінокислоти є спорідненими до людського організму, та використовуються ним для росту, відновлення, зміцнення і секреції різних гормонів, антитіл і ферментів, тож вони беруть участь у велетенській кількості біохімічних процесів. Вільні амінокислоти та їх похідні - клас біологічно активних природних сполук, використання яких в медичній

практиці є ефективним та обґрунтованим при лікуванні багатьох захворювань і патологічних станів.

За результатами нещодавно проведених досліджень *in vivo* усі тестовані амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону характеризуються низькою токсичністю [90], що є вагомим фактором у здійсненні пошуку нових біологічно активних сполук подібної будови.

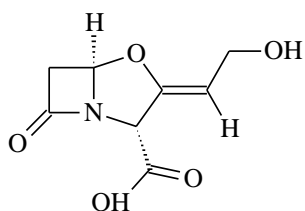
У літературних джерелах описано ряди досліджень присвячених вивченню впливу амідних похідних 1,4-нафтохінону на різні лінії ракових клітин – KB (рак ротової порожнини), NCI-H187 (дрібноклітинний рак легень), MCF-7 (рак молочної залози) – та нормальну клітинну лінію Vero (епітелій нирки) [91, 92]. Згідно даних досліджень, амідні похідні 1,4-нафтохінону здатні зупиняти розвиток ракових клітин та проявляють слабку цитотоксичність відносно клітинної лінії Vero [93]. Також встановлено, що однією з мішеней дії таких структур є активний центр топоізомерази ІІа, ферменту що впливає на топологію ДНК [91, 94].

Амідні похідні пов'язують із широким спектром біологічної активності, в тому числі протитуберкульозною [95, 96], протисудомною, протизапальною та анальгетичною [97], протигрибковою [98] та протипухлинною [99]. Наявність аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних фрагментів у складі амідних структур забезпечує різні типи біологічної активності. Для прикладу, аміди із фрагментом морфоліну проявляють глистогінну, бактерицидну і інсектицидну дію [100]. Вони також використовуються в якості проміжного продукту в синтезі терапевтичних агентів [101]. Велика кількість біологічно активних речовин, таких як: кофеїн, пеніцилін, пеперин (алкалоїд чорного перцю), анандамід (нейротрансмітер виділений із шоколаду) містять амідний фрагмент.

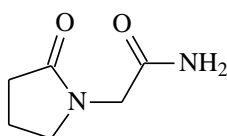
N-Заміщені аміди коричневої кислоти сполучені із ароматичними амінокислотами (тирозин, фенілаланін, триптофан) зустрічаються в рослинах, але мало, що відомо про біологічну функцію цих сполук у природі. Ці аміди формуються як захисний механізм рослин після вірусної інфекції, поранення, потрапляння іонів важких металів, впливу високої температури, тощо. Тому

аміди коричневої кислоти із амінокислотними фрагментами були одержані синтетичним шляхом. Ці структури володіють потужною антиоксидантною та противірусною активностями, та бактерицидною дією відносно *Escherichia coli* та *Bacillus subtilis* [102].

Лактами - внутрішні циклічні амід амінокарбонових кислот, що містять угруповання -CO-NH- в кільці. Вони характеризуються високою біологічною активністю; зокрема, 2-оксоазетидиновий фрагмент, котрий входить до складу β -лактамних антибіотиків групи пеніцилінів (**1.21**), цефалоспоринів, карбопенемів та монобактамів [103]. β -Лактами гальмують транспептидази – ферменти котрі каталізують утворення пептидоглікану клітинної стінки грампозитивних бактерій, це веде до їх загибелі (автолізу) [104].



1.21

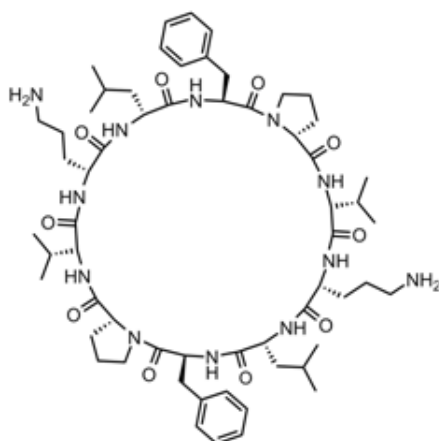


1.22

У промисловості γ -лактам, а саме пірролідон, використовують у виробництві поліамідних волокон [105] та ноотропних фармацевтичних препаратів, наприклад: пірацетам (**1.22**),

прамірацетам та ін. [106].

Деякі лактамні структури на основі пірролідону знайдено в рослинах, для прикладу: котинін - алкалоїд виявлений в тютюні, він зв'язується, активує, і знижує чутливість нікотинових ацетилхолінових рецепторів нейронів [107], проявляючи ноотропний і психотропний ефект [108].



Тироцидин

Дикетопіперазини є найпростішим прикладом циклічних пептидів, вперше були одержані гідролізом деяких білків. Вважається, що дикетопіперазини відіграють ключову роль у розумінні структури білка, так як деякі природні поліпептиди та білки мають циклічну структуру (тироцидин, граміцидин С, ячний альбумін, білки м'язів) [109].

На сьогоднішній день літературні джерела не повідомляють про одержання природніх чи синтетичних лактамних похідних 1,4-нафтохінону, відповідно хімічна модифікація амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону становить перспективу отримання нових сполук з високою біологічною активністю.

Цікавим є одержання амінопохідних 1,4-нафтохінону із карбамідним та тіокарбамідним фрагментами, так як літературні джерела інформують про широке застосування N-заміщених та N, N'-дизаміщених сечовин та тіосечовин.

У фармації заміщені тіосечовини застосовуються в якості антибіотиків активних проти: *Helicobacter pylori* (як противиразковий агент); *Mycobacterium species i.e., M. tuberculosis, M. Avium, M. intracellulare* (як проти-туберкульозний препарат) [110], *Aspergillus, Penicillium, Trichoderma, Candida* [111, 112], малярійного плазмодію [113] та навіть ретровіруса ВІЛ [114], крім того, вони використовуються як вихідні сполуки для синтезу гетероциклічних структур в отриманні лікарських препаратів і косметичних засобів [115-118], тощо [119-122].

Попри структурну подібність, хімічні та біологічні властивості карбамідів і тіокарбамідів істотно відрізняються через різницю електро-негативності між Сульфуром і Оксигеном [123].

Наявність великої кількості корисних фізіологічних властивостей та низька токсичність похідних сечовини зумовила їх використання у виробництві лікарських препаратів, косметичних засобів, гербіцидів та ін. [124, 125].

1.3. Синтез N-похідних 1,4-нафтохінону.

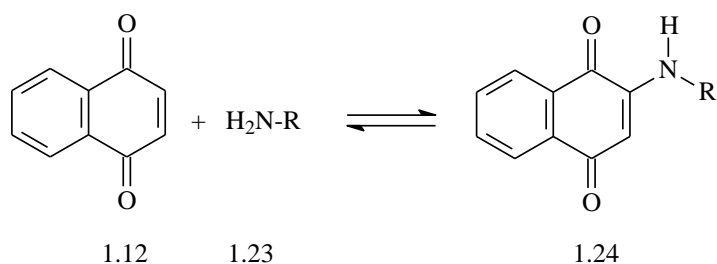
1.3.1. Синтез з використанням 1,4-присєднання за Міхаелем, реакцій нуклеофільного заміщення та реакції Манніха.

Останнім часом синтез 2-аміно-1,4-нафтохінонів посідає значне місце серед числа досліджень, через велике різноманіття їх фармацевтичної

активності, у тому числі: протипухлинна, протималарійна, протигрибкова, трипаноцидна та ін.

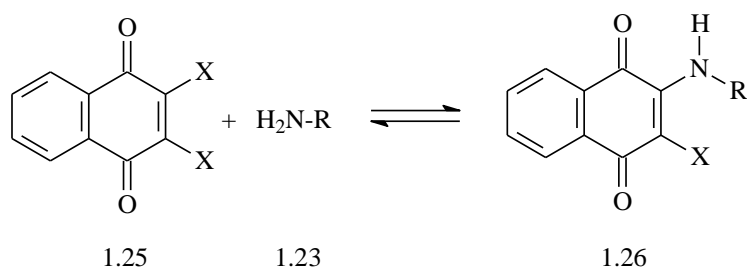
У літературі описано два основних способи одержання похідних амінонафтохінонів. Перший включає в себе реакцію 1,4-приєднання за Міхаелем між хіноїдним кільцем та аміносполукою (1.23), із утворенням 2-аміно-1,4-нафтохінону (1.24).

Схема 1.4

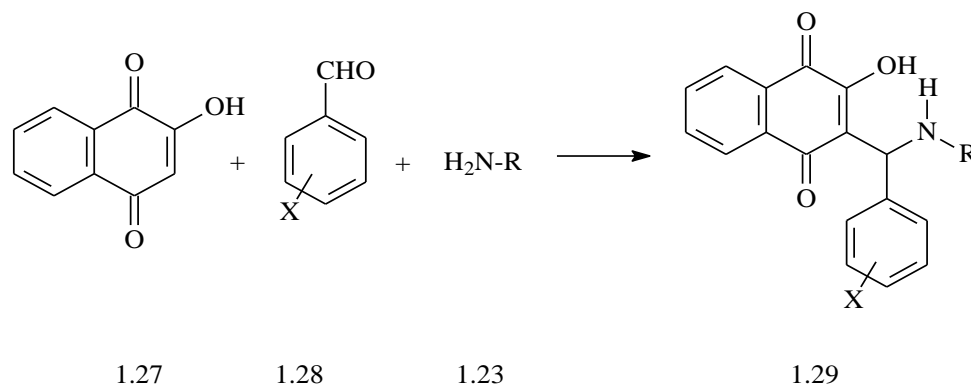


Другий включає в себе реакції нуклеофільного заміщення із використанням моно- або ди-галоген похідних 1,4-нафтохінону (1.25) [79, 126].

Схема 1.5



β -Аміно(карбоніл) похідні 2-гідрокси-1,4-нафтохінону були синтезовані вперше в 1948 році Леффлером та ін. Вони показали, що деякі сполуки з числа 3-алкіл-2-гідрокси-1,4-нафтохінонів володіють протималарійною активністю [1]. Реакція Манніха є однією з найбільш важливих для генерації карбон-карбонівих зв'язків в органічному синтезі. За цією реакцією β -аміно(карбонільні) сполуки отримують з трьох компонентів: аміну, альдегіду і кетону. β -Аміно(карбонільні) сполуки, відомі як основи Манніха, є важливими проміжними структурами для синтезу багатьох фармацевтичних і природних продуктів, що містять Нітроген у своїй структурі [127-130].



У 2009 році Невіс ін. описали простий синтез за Манніхом нових β -аміно(карбонільних) сполук (**1.29**). Ці структури були отримані із виходами 53-93% реакцією між 2-гідрокси-1,4-нафтохіноном (**1.27**), первинними амінами (**1.23**) і похідними бензальдегіду (**1.28**). Синтез цих сполук є порівняно легким і екологічно чистими. Крім того, деякі сполуки, які були синтезовані, інгібують ріст кишкової палички і золотистого стафілокока [131].

Реакція Манніха між 2-гідрокси-1,4-нафтохіноном (**1.27**), амінами (**1.23**) та заміщеним бензальдегідом є гарною альтернативою для синтезу амінопохідних 1,4-нафтохінону, оскільки цей метод довів свою ефективність, безпечність і легкість у виконанні [127-134]. Крім того, синтезовані сполуки володіють антибактеріальною [131], антипаразитарною [14] і моллюскоцидною активностями [13].

1.3.2. Синтез з використанням хлорангідридів карбонових кислот.

Виходячи з особливостей структури амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону найбільш зручними синтетичними об'єктами можуть бути їх хлорангідриди.

Хлорангідриди карбонових кислот та ізотіоціанати є особливо реакційно здатними сполуками, за рахунок чого вони є часто використовуваними в органічному синтезі в якості вихідних сполук для синтезу числа продуктів.

Завдяки високій реакційній здатності хлорангідриди карбонових кислот широко застосовуються в органічному синтезі для введення в молекулу залишку карбонової кислоти різноманітних функціональних груп та фармакофорів.

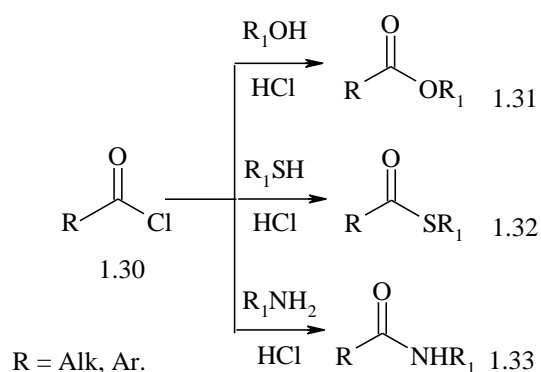
Наявність атомів Хлору та Оксигену, двох електроноакцепторів, біля одного атома Карбону створює великий позитивний заряд на ньому, через що він легко піддається атаці нуклеофілів, таких як -OH, -OR' та -NH₂ [135]. Реакції з хлорангідридами швидкі і незворотні, а їх синтез досить простий, що зумовило їх часте використання в органічному синтезі.

Гідроліз хлорангідридів, зазвичай, проходить швидко із утворенням відповідної карбонової кислоти та гідрохлориду. В результаті взаємодії із спиртами одержують відповідні естери карбонових кислот (1.31).

Аналогічно відбувається реакція із тіолами, з утворенням тіокарбонових кислот (1.32).

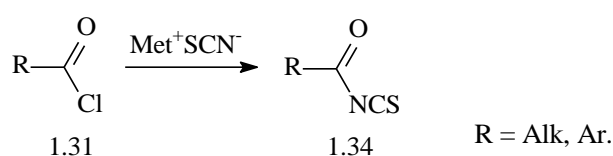
Реакція хлорангідридів (1.30) з аміаком, первинними і вторинними амінами веде до утворення відповідних амідів (1.33). У даних реакціях використовують розчини лугів, піридину або ж надлишок аміну для зв'язування побічного продукту реакції (хлоридної кислоти) [136].

Схема 1.7



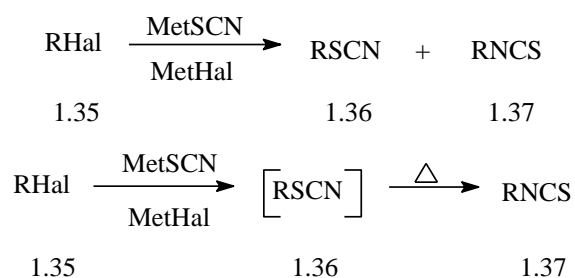
Взаємодією хлорангідридів карбонових кислот (1.30) з неорганічними тіоціанатами амонію, плюмбуму, калію та натрію отримують ацилізотіоціанати (1.34) [136-138]. Реакцію здебільшого проводять нагріваючи ацил- та алкілгалогеніди із солями тіоціанату [136, 141].

Схема 1.8



У зв'язку з амбідентним характером тіоціанат аніона, як нуклеофіла, вважається, що формується суміш органічних тіоціанату (**1.36**) та ізотіоціанату (**1.37**) [139, 140]. Реакція утворення ізотіоціанату (**1.37**) є швидшою, оскільки на атомі Азоту зосереджений більший негативний заряд, ніж на атомі Сірки [136]. Також тіоціанати (**1.36**) здатні термічно перегруповуватись в ізомерні ізотіоціанати (**1.37**), чим користуються для одержання останніх [141].

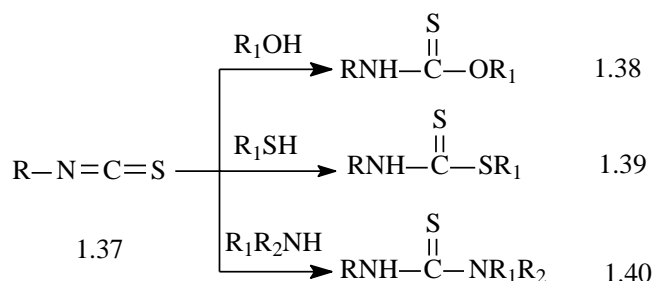
Схема 1.9



Основним напрямом використання ізотіоціанатів в органічній хімії є їх модифікація функціональними групами із отриманням гетероциклічних сполук. Синтетичні переваги застосування високоелектрофільних ізотіоціанатів обумовили їх широке використання у багатостадійному синтезі фізіологічно активних сполук та їх попередників [142].

В результаті взаємодії ізотіоціанатів (**1.37**) із спиртами або фенолами утворюються N-монозаміщені тіокарбамати (**1.38**), у реакціях з тіолами і тіофенолами – дитіокарбамати (**1.39**), а в реакціях з аміаком і амінами – похідні тіокарбаміду (**1.40**) [136, 143-145]:

Схема 1.10



R= H, Alk, Ar.

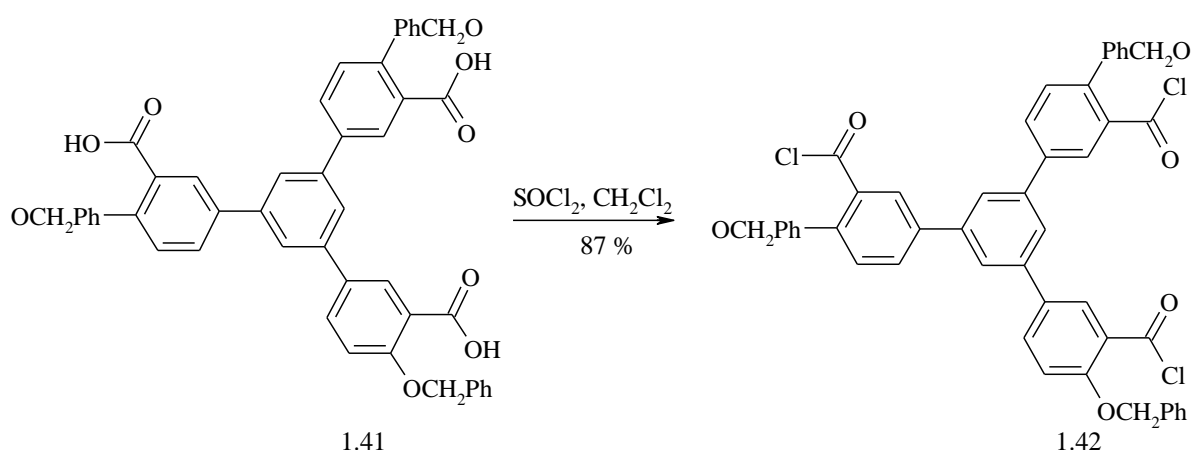
Існує велика кількість методів синтезу ацилгалогенідів карбонових кислот, що дає можливість вибору реагенту та підбору умов синтезу в залежності до характеристик реактанту (субстрату).

Ацилгалогеніди карбонових кислот найбільш реакційно здатні структури серед інших похідних карбонових кислот, вони найлегше піддаються багатьом синтетичним перетворенням [136]. Хлорангідриди є найчастіше отримуваними галоген ангідридами на основі карбонових кислот [146].

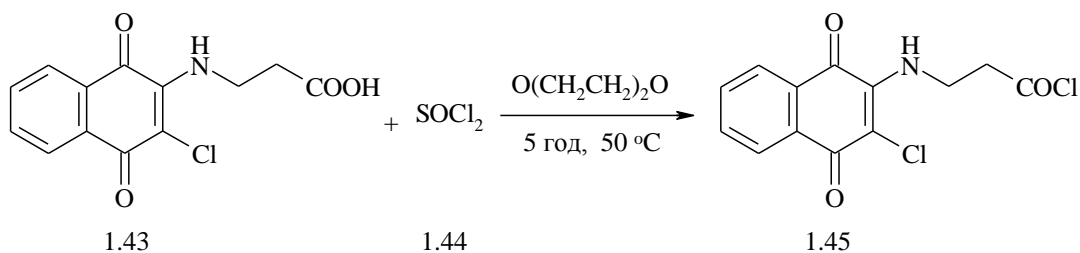
Численні реагенти використовуються для здійснення хлорангідридної трансформації, тобто заміщення -ОН карбонових кислот на -Cl, але тіонілхлорид і оксаліл хлорид залишаються найбільш використовуваними реагентами для отримання хлорангідридів оскільки: (а) можуть бути використані в надлишку; (б) реагенти легкі та легко виводяться з реакційної суміші; (в) побічні продукти лише в газоподібному стані, виділення котрих припиняється по закінченні реакції. [147].

Існують численні приклади використання тіонілхлориду для конверсії карбонових кислот у хлорангідриди. Як правило, реакція здійснюється з використанням надлишку тіонілхлориду, кип'ятінням в інертному розчиннику впродовж 2-3 год, що дає високі виходи хлорангідриду. Один з недавніх прикладів показано в рівнянні, в якому три ароматичні карбоксильні групи одночасно трансформують з утворенням триацилхлориду (**1.12**) з виходом 87% [146].

Схема 1.11



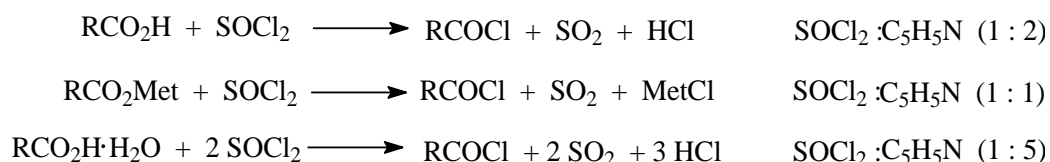
В 2004 році описано синтез хлорангідриду β -N-(2-хлоро-1,4-нафтохіноніл-3) амінопропіонової кислоти (**1.45**). Реакцію проводили впродовж 5 год в безводному діоксані з хлористимтіонілом (**1.44**), використовуючи диметилформамід (ДМФА), для каталізу [85].



Тіонілхлорид (**1.44**) та оксаліл хлорид, як правило, вступають в реакцію з карбоновими кислотами за відсутності каталізаторів. Але іноді необхідні каталізатори, такі як вторинні (дициклогексиламін), третинні аміни (триетиламін, піридин, диметилформаїд) чи хлориди лужних металів. Це важливо у випадку використання сильних кислот і деяких просторово-екранованих кислот, які реагують повільно. Найчастіше в якості каталізатора використовують піридин або ДМФА для пришвидшення реакції або для можливості проведення реакції при низьких температурах [148].

Єдиним недоліком застосування тіонілхлориду є те, що він не може бути використаний з сполуками, що містять кислоточутливі групи, тому що може протікати реакція з його побічними продуктами HCl і SO₂. Можливі шляхи вирішення цієї проблеми включають проведення реакції за присутності надлишку основи [147].

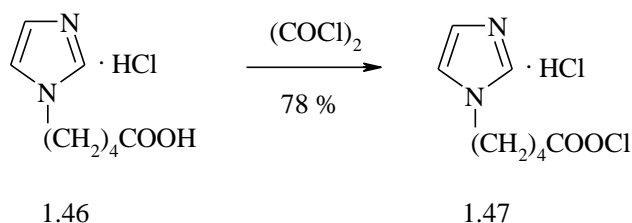
Отримати хлорангідриди використовуючи тіонілхлорид можна не лише із карбонових кислот, а із солей карбонових кислот, а також із водних кислот. В останньому випадку хлоруючий агент використовується в надлишку, щоб видалити воду [137].



Оксаліл хлорид залишається найбільш часто використовуваною альтернативою тіонілхлориду. Оксаліл хлорид є менш агресивний реагент, ніж тіонілхлорид. Наприклад, утворення хлорангідриду 5-(1-імідазол) пентанової кислоти (**1.47**) досягнуто нагріванням хлорводневої солі 5-(1-імідазол)

пентанової кислоти (**1.46**) з оксаліл хлоридом в безводному ацетонітрилі при 60°C впродовж 1 год. Використання тіонілхлориду в таких реакціях уникають, для запобігання конкуруючого хлорування [149].

Схема 1.14



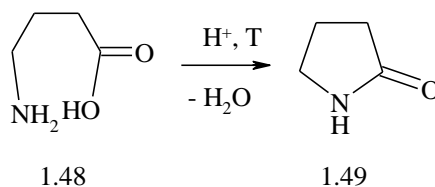
Дуже сильним хлоруючим агентом є пентахлорид фосфору (PCl₅). Побічним продуктом реакції хлорування є фосфорил хлорид (POCl₃), який здатний за час проходження основної реакції, так само, здійснювати хлорування карбоксильної групи, що робить пентахлорид фосфору надзвичайно агресивним реагентом [147].

Хлориди фосфору PCl₃ і POCl₃ – менш використовувані реагенти порівняно з тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфору, що зумовлено низькою реакційною здатністю, а також необхідністю забезпечення високих температурних умов синтезу, а також можливістю утворення побічних продуктів реакції – фосфористої чи ортофосфорної кислот [150-152].

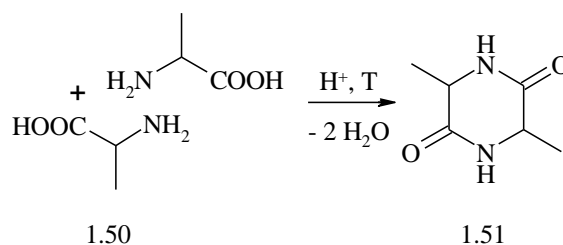
При хлоруванні амінокислот та їх похідних слід враховувати здатність аміногрупи до окиснення. Тому інколи попередньо проводять захист аміногрупи ацилуванням, або ж під час реакції хлорування утворена хлоридна кислота виконує роль псевдозахисту, чим часто користуються [153].

1.3.3. Синтез з утворенням лактамів.

Циклізацією амінокислот, або їх похідних, отримують лактами. При нагріванні в кислому середовищі δ- та γ-амінокислоти (**1.48**) піддаються внутрішньомолекулярній циклізації в результаті взаємодії аміно- та карбоксильної груп [154, 155].

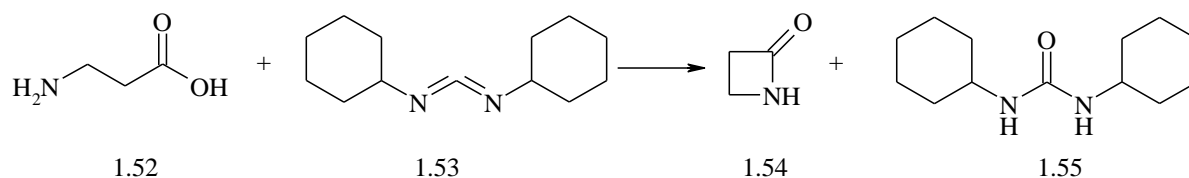


При нагріванні α -амінокислоти (**1.50**) за присутності водовіднімаючих агентів, як результат бімолекулярної циклізації утворюється дикетопіперазини (**1.51**), які відомі як діоксопіперазини чи піперазиндіони, сполуки споріднені за будовою до лактидів та лактамів. Аналогічна реакція відбувається із естерами α -амінокислот в більш м'яких умовах [156].



Для α -амінокислот радикали при групі $-\text{CH}-$ можуть бути різними, а ядро дикетопіперазину одне й те саме. При взаємодії двох молекул α -аланіну (**1.50**) утворюється 3,6-димети-2,5-дикетопіперазин (**1.51**) [157, 158].

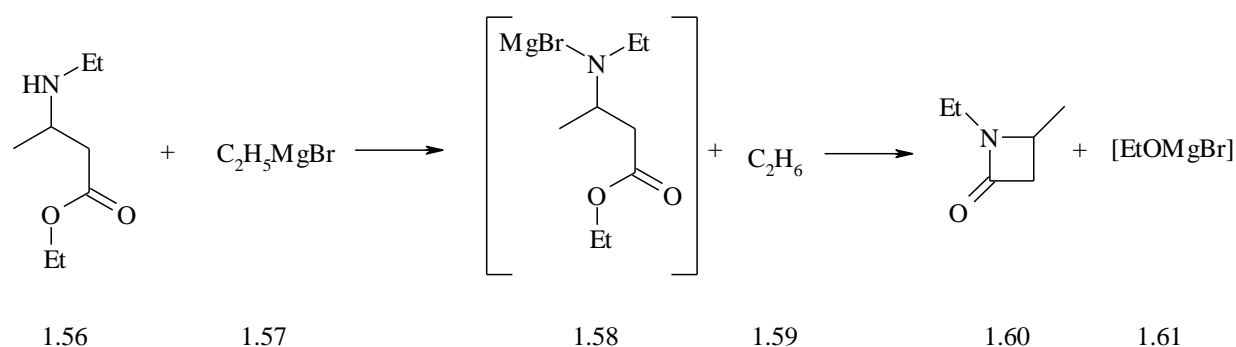
При взаємодії β -амінокислот (**1.52**) з дициклогексилкарбодіїмідом (ДЦК) (**1.53**) відбувається утворення чотиричленного циклічного амиду - β -лактам (1.54). Причиною цього є реакція ДЦК з карбоксильною групою, яка призводить до відщеплення групи $-\text{OH}$, із подальшим внутрішньо-молекулярним ацилюванням [158].



Циклізацією естерів β -амінокислот за присутності металоорганічних каталізаторів було одержано β -лактами певної будови. Для прикладу 1-етил-2-

метилазетидион (**1.60**) було отримано взаємодією етилового естеру β -етиламіномасляної кислоти (**1.56**) з бромистим етилмагнієм (**1.57**) [159].

Схема 1.18

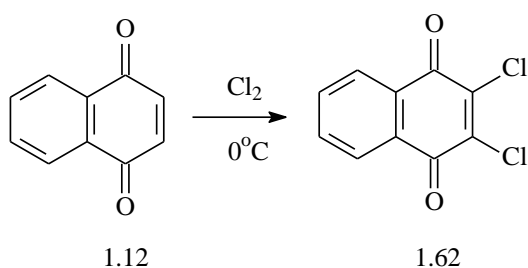


Очевидно, дана взаємодія проходить через стадію заміщення активного Гідрогену вторинної аміногрупи залишком MgBr. Після чого відбувається циклізація проміжного комплексу (**1.34**) в результаті дії складно естерною групою [159]. β -Лактами вельми нестійкі сполуки і легко гідролізують з утворенням вихідних амінокислот [159].

1.3.4. Синтез амінокислотних похідних та амінопохідних 1,4-нафтохінону.

1,4-Хінони представляють собою типові α , β -ненасичені кетони, їх хімічні властивості зумовлені наявністю в їхній структурі кратних зв'язків і карбонільних груп. Вони легко відновлюються і як ненасичені сполуки вступають в реакцію приєднання нуклеофільних реагентів до системи подвійних зв'язків або карбонільної групи. Для прикладу: при взаємодії 1,4-нафтохінону (**1.12**) з хлором при низькій температурі реакція проходить зі збереженням хіноїдної структури [160].

Схема 1.19



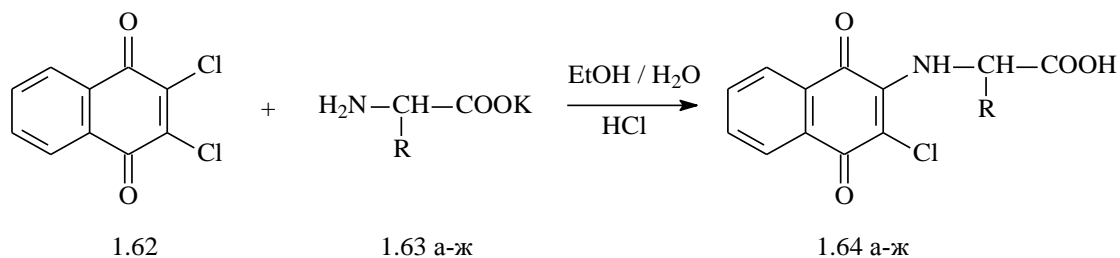
Молекула 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (ДХНХ) (**1.62**) є симетричною. Відповідно атоми Карбону в положенні C² і C³ мають однакові позитивні заряди та характеризуються рівною електронною густиною на граничних орбіталях, тому їм властива однакова реакційна здатність. Наявність сильного індуктивного ефекту на атомі Хлору створює додатковий електронний дефіцит на атомі Карбону, з яким він зв'язаний, збільшуючи тим самим його реакційну здатність у реакціях нуклеофільного заміщення [161].

Загалом реакції нуклеофільного заміщення атома Хлору в ДХНХ (**1.62**) на амінну ланку вивчені достатньо добре і широко описані [162-169]. Амінопохідні 1,4-нафтохінону одержували як з ароматичними, так із аліфатичними амінними фрагментами. Однак умови проведення реакції, які є характерними для амінів, не підходять для амінокислот. Амінокислоти містять одночасно дві протилежні за властивостями групи – основну (-NH₂) і кислотну (-COOH), що зумовлює деяку специфіку синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (утворення цвіттер-іону).

Амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону можуть бути використані як продукти для синтезу новітніх сполук, що робить їх цікавими із синтетичної точки зору.

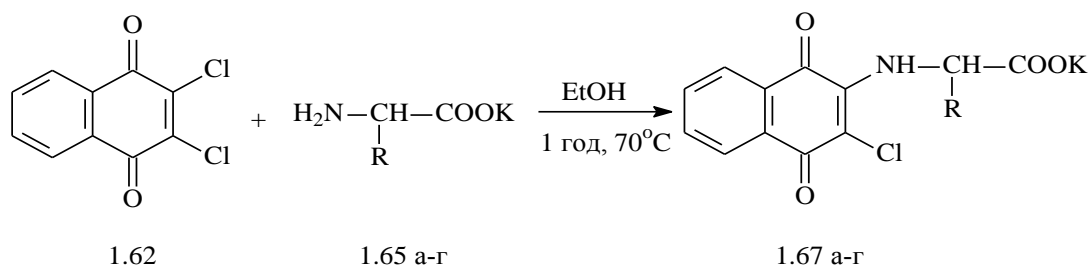
Нуклеофільні реагенти, такі як аліфатичні амінокислоти, вступають в взаємодію із 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіном (**1.62**), заміщуючи один атом Хлору. Електронне збагачення хіноної системи замісником впливає на другий атом Хлору, знижуючи його активність відносно до нуклеофілів [170].

Описано синтез α-амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**1.64 а-ж**) на основі ДХНХ (**1.62**). Для введення амінокислотного залишку в молекулу ДХНХ (**1.62**) використано калієві солі аліфатичних амінокислот (**1.63 а-ж**) [88], що пояснюється низькою нуклеофільністю вільних амінокислот [171-173].



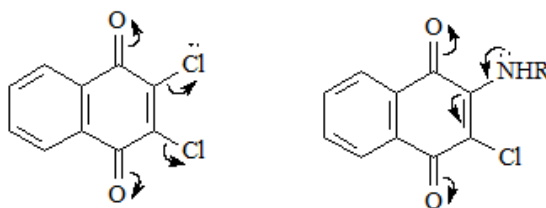
R = -CH₂C₆H₅ (а), -CH(CH₃)₂ (б), -CH₂CH(CH₃)₂ (в), -(CH₂)₃CH₃ (г), -(CH₂)SCH₃ (д), -(CH₂)₂COOH (е), -CH₃ (є), -CH₂COOH (ж).

Натрієві та калієві солі 2-N-амінокислотозаміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**1.67 а-г**) отримували взаємодією ДХНХ (**1.62**) із етанольно-водним розчином відповідної амінокислоти та калію гідроксиду [85].



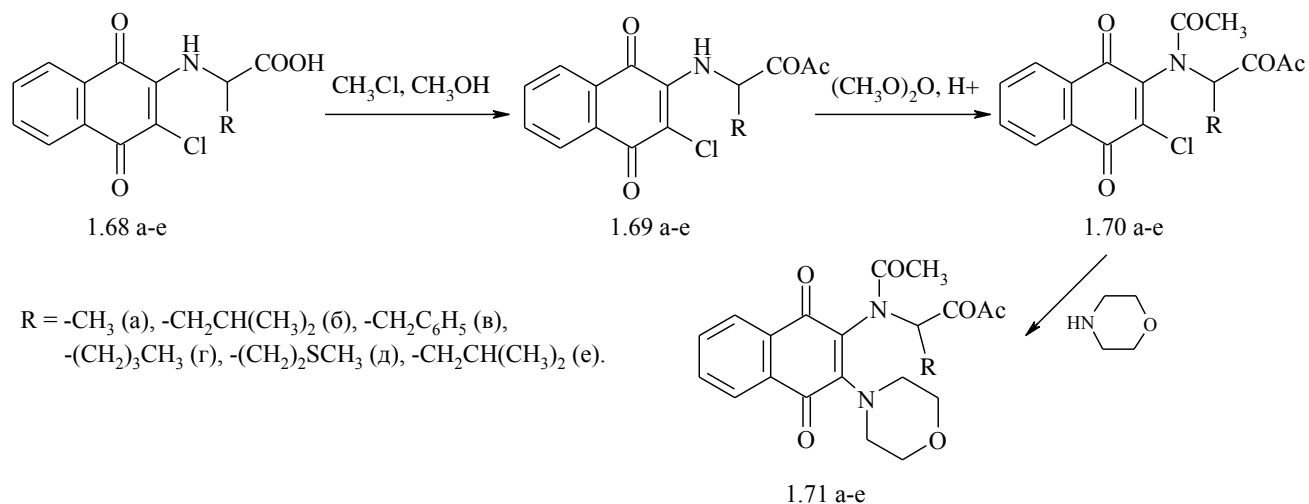
R = -CH₃ (а), -CH₂-CH₂- (б), -(CH₂)SCH₃ (в), -CH₂CH₂-CH₂-NH-C=NH(NH₂) (г).

Відомо, що в молекулі 2-амінозаміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону спостерігається різке зменшення реакційної здатності атома Хлору в положенні С³, за рахунок перерозподілу в спряженій системі зв'язків електронної густини [83].



Ацилюванням метилових естерів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**1.69 а-є**) ангідридом оцтової кислоти одержано N-ацильовані похідні 1,4-нафтохінону (**1.68 а-є**). В структурах (**1.70 а-є**) атом Карбону в положенні С³ здобуває деяку реакційну здатність, що дозволило в подальшому ввести в їх структуру морфоліновий цикл (**1.71 а-є**) [88].

Схема 1.22



Завдяки біфункціональності амінокислот їх похідні на основі 1,4-нафтохінону володіють двома реакційними центрами, що розширює можливості для їх подальшої модифікації.

1.4. Висновки.

Із літературних джерел відомо, що велика кількість дослідницьких робіт присвячена синтезу та вивченню біологічних властивостей похідних 1,4-нафтохінону. Це зумовлено особливими фармакофорними властивостями хіноїдної структури, а також поширеністю нафтохінону в навколишньому середовищі. І не зважаючи на те, що досить широко описано похідні 1,4-нафтохінону, все ще, залишається значна область невідомих амінопохідних 1,4-нафтохінону, які вважаються ведучими структурами у синтезі та вивченні нових класів потенційно біологічно активних сполук [174].

РОЗДІЛ 2

ПЛАНУВАННЯ СИНТЕЗУ АМІНОПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

Особливий інтерес до похідних 1,4-нафтохінону зумовлений їх поширеністю в продуктах природного походження та навколишньому середовищі. Біологічні ефекти нафтохінонів в організмі залежать від їх реакційної здатності, а саме від їх алкілюючих властивостей та здатності вступати в реакції нуклеофільного заміщення, що залежить від природи замісників в положеннях C², C³, C⁵, та окисно-відновних властивостей. Тоді вони діють за двома типами реакцій: як оксидант, вступаючи в окисно-відновні процеси; і як електрофіл, утворюючи ковалентні зв'язки з нуклеофілами тканин. Завдяки цим властивостям, похідні 1,4-нафтохінону здатні діяти на регуляторні білки, тим самим впливаючи на різні сигнальні шляхи клітин, що забезпечує їх широкий спектр біологічної дії [175]. Тому ця структура є дуже цінним об'єктом в органічному синтезі нових потенційно біологічно активних сполук.

2.1. Комп'ютерні розрахунки фармакологічної активності і механізмів біологічної дії амінопохідних 1,4-нафтохінону.

В основі створення нових і більш безпечних ліків є використання існуючих фізичних та інформаційних ресурсів. Бібліотеки синтезованих органічних сполук використовуються як зразки для тестування біологічної активності, також з цією ціллю використовуються молекули генеровані *in silico* [176], що забезпечує можливість для розвитку методів синтезу нових фармакологічно активних сполук.

Пошук нових перспективних фармакологічно активних сполук включає в себе кілька критеріїв: окрім певної біологічної активності, речовина повинна володіти мінімальною кількістю побічних ефектів та токсичних властивостей, а також певними фармакологічними характеристиками [177].

Комп'ютерна програма PASS дозволяє визначити можливий тип біологічної активності органічних сполук (молекулярна маса яких становить від 50 до 1250 Да) на основі їх структурних формул. Оцінка базується на аналізі структура-активність широкого набору лікарських речовин, на різних стадіях клінічних і доклінічних досліджень, і сполук, токсичність котрих є відомою [178]. Комп'ютерний прогноз біологічної активності може здійснюватися як для відомих, так і для нових сполук, що допомагає відфільтрувати безперспективні сполуки на первинних етапах дослідження. Прогноз біологічної активності молекули за допомогою програми PASS здійснюється порівнянням структури нової сполуки зі структурою відомого біологічно активного об'єкта із бази даних PASS, котра постійно оновлюється. Отже активність в значній мірі залежить від структурного характеру сполук [179].

При інтерпретації результатів прогнозу, слід враховувати, що основні фармакологічні ефекти і механізми дії відображають взаємодію органічної сполуки з біологічним об'єктом (тест системи або тіла пацієнта), а оцінка побічного ефекту в основній мірі базується на клінічних спостереженнях. Отже, прогноз основних фармакологічних властивостей і побічних ефектів органічної сполуки не є еквівалентними.

Прогноз PASS Online передбачає більше ніж 4000 видів біологічної активності з середньою точністю 95%, що значно вище, ніж для інших веб-ресурсів, які також прогнозують біологічну активності, використовуючи структурні формули органічних сполук [180], зокрема, ChemSpider, SuperPred і DRAR-CPI [178].

Основна мета використання комп'ютерного прогнозу спектру біологічної активності є: планування експериментальних біологічних досліджень, планування хімічного синтезу, відкриття нових типів активності для відомих сполук, і оцінка безпеки і ризиків використання хімічних сполук.

Ми використовували програму PASS Online як можливість планування синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону.

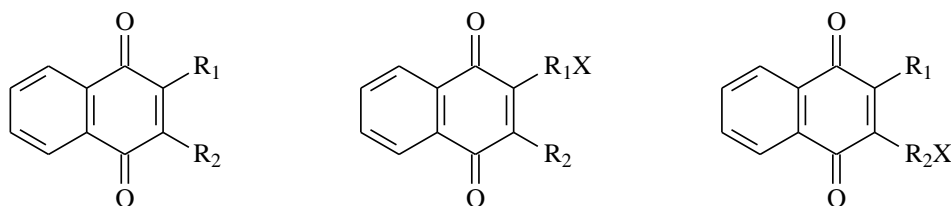
2.2. Фармакологічна активність амінопохідних 1,4-нафтохінону передбачена за допомогою веб-ресурсу PASS Online.

За результатами програмних розрахунків PASS отримують два показники:

- P_a (ймовірність біологічної "активності") оцінює ймовірність того, що досліджувана структура належить до підкласу активних сполук (нагадує будову молекул, котрі входять до групи "активних" в базі даних PASS);
- P_i (ймовірність біологічної "неактивності") оцінює ймовірність того, що досліджувана структура належить до підкласу неактивних сполук (нагадує будову молекул, які входять до групи "неактивних" в базі даних PASS).

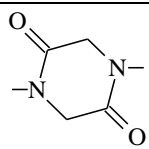
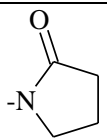
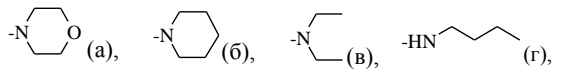
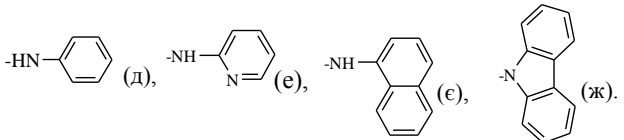
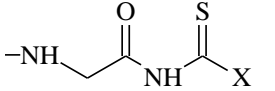
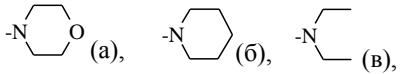
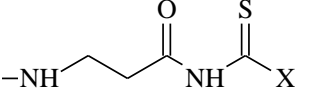
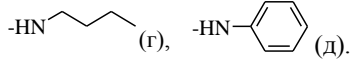
Чим більше для конкретної активності значення P_a і чим менше значення P_i , тим більш ймовірне виявлення даної активності за проведення експерименту [181]. Показники P_a вважаються високо достовірними при значеннях вище 70% [182].

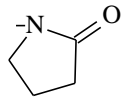
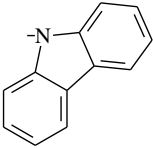
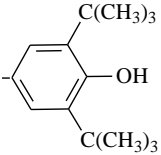
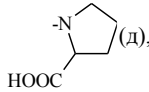
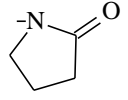
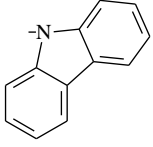
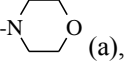
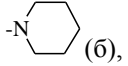
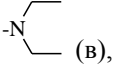
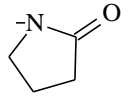
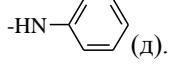
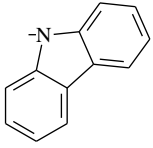
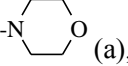
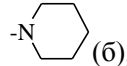
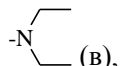
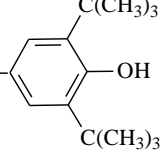
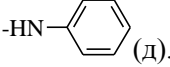
Структурні формули нових амінопохідних 1,4-нафтохінону приведені в таблиці 1. До розрахунків були взяті варіанти сполук отриманих шляхом введення замісників в положення C^2 і C^3 . Такими замісниками були: R_1 , R_2 та X .



Таблиця 1

Хімічні структури амінопохідних 1,4-нафтохінону використані для розрахунку за програмою PASS Online.

| № | R ₁ | R ₂ | X |
|----|---|----------------|---|
| 1 | -NH-CH ₂ -COOH | Cl | |
| 2 | -NH-CH ₂ -CH ₂ -COOH | Cl | |
| 3 | -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH | Cl | |
| 4 |  | Cl | |
| 5 |  | Cl | |
| 6 | -NH-CH ₂ -COX | Cl |  |
| 7 | -NH-CH ₂ -CH ₂ -COX | Cl |  |
| 8 | -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COX | Cl | |
| 9 |  | Cl |  |
| 10 |  | Cl |  |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 11 |  | $\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$ (a), $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ (б), | |
| 12 |  | $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ (в), $\text{-NH-CH(CH}_3\text{)-COOH}$ (г), | |
| 13 |  |  (д), $\text{-NH-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-S-CH}_3$ (e), | |
| 14 |  | $\text{-NH-CH(CH}_3\text{)-COOH}$ (e). | |
| 15 |  |  (a),  (б),  (в), | |
| 16 |  | $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ (г),  (д). | |
| 17 |  |  (a),  (б),  (в), | |
| 18 |  | -NH-C(=S)-X | $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ (г),  (д). |

Таблиця 2

Види фармакологічної активності амінопохідних 1,4-нафтохінону розрахованих програмою PASS.

Номери активних сполук

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Аналептик серцево-судинний | 14а | | | | | | | | | | | | | |
| Захист слизової оболонки | 2 | 3 | 13а | 13б* | 13в* | 13г | 13е | 13е | 18г | 18д | | | | |
| Лікування запалення слизової оболонки | 6в | 6г | 8г | 9г | 13е | 12е | 15а | 17г | 18г | | | | | |
| Лікування облісіння | 13г | | | | | | | | | | | | | |
| Лікування фобій та психічних розладів | 1* | 2* | 3* | 4 | 6а* | 6д | 7а* | 7в | 7д | 8а* | 9а | 10а | 14а | 15а |
| Підкислювач (не шлунковий). | 13е* | | | | | | | | | | | | | |
| Подразнення очей. (неактивний) | 13в | | | | | | | | | | | | | |
| Порушення цілісності мембрани | 13в | | | | | | | | | | | | | |
| Протипухлинна дія | 6д | 6е | 10а | 10в | 14д | 15а | 15в* | 15д* | 17в | 17д | 18в | 18д | | |
| Протипухлинна дія (рак колоректальний) | 15в | | | | | | | | | | | | | |
| Протипухлинна дія (рак молочної залози) | 15в | 17в | | | | | | | | | | | | |
| Протисиборейна | 1 | 2 | 13е | | | | | | | | | | | |
| Стимулятор поляризації | 16б* | 17а* | 17б* | 18а | 18б* | | | | | | | | | |
| Стимулятор функції нирок | 13е | 12е | | | | | | | | | | | | |

Спектр прогнозованої біологічної активності амінопохідних 1,4-нафтохінону показано на рисунку 2 і детальні данні наведено в таблиці 2.

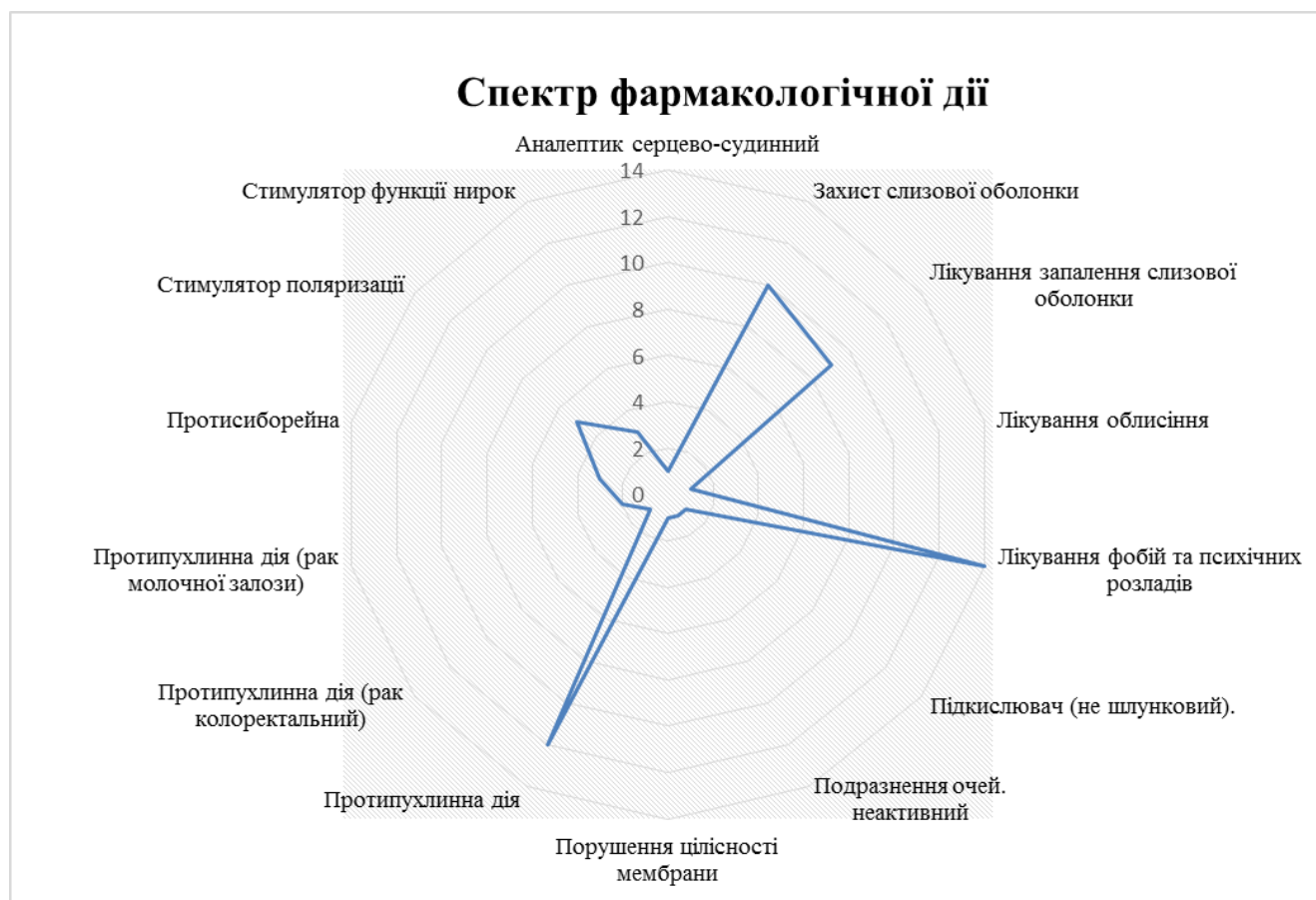


Рис. 2. Спектр фармакологічної дії амінопохідних 1,4-нафтохінону розрахований за програмою PASS.

Як видно з рисунку 2, що сполуки, наведені в таблиці 2, можуть мати 4 основних напрямки застосування: захист слизової оболонки; лікування запалення слизової оболонки; лікування фобій та психічних розладів; протипухлинна дія.

Всі сполуки мали показник $Pa > 0.7$, а деякі найбільш активні (позначені – *) мали показник $Pa > 0.8$. Такі сполуки заслуговують найбільшої уваги як перспективні для синтезу і подальшого вивчення.

2.3. Механізми біологічної дії амінопохідних 1,4-нафтохінону передбачені за допомогою веб-ресурсу PASS Online.

Щоб зрозуміти виявлену фармакологічну активність варто розглянути можливі механізми дії спланованих для синтезу амінопохідних 1,4-нафтохінону. Таку можливість надають позрахунки за програмою PASS.

Результати розрахунків приведені в таблицях 3-6 (Див. в додатках Б, стор. 181-184).

Графічна інтерпретація представлена на рисунках 3-5.

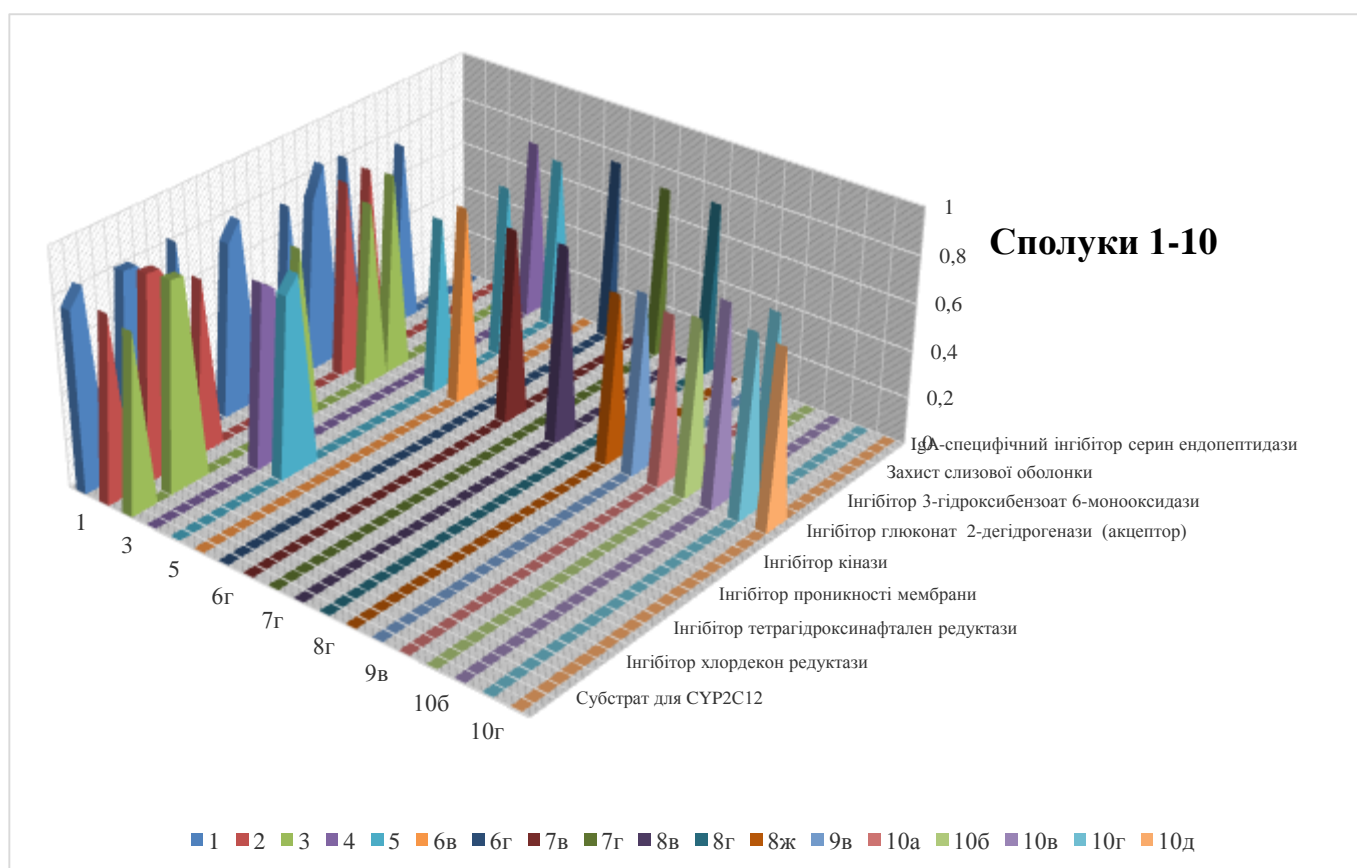


Рис. 3. Механізми біологічної дії сполук 1 – 10.

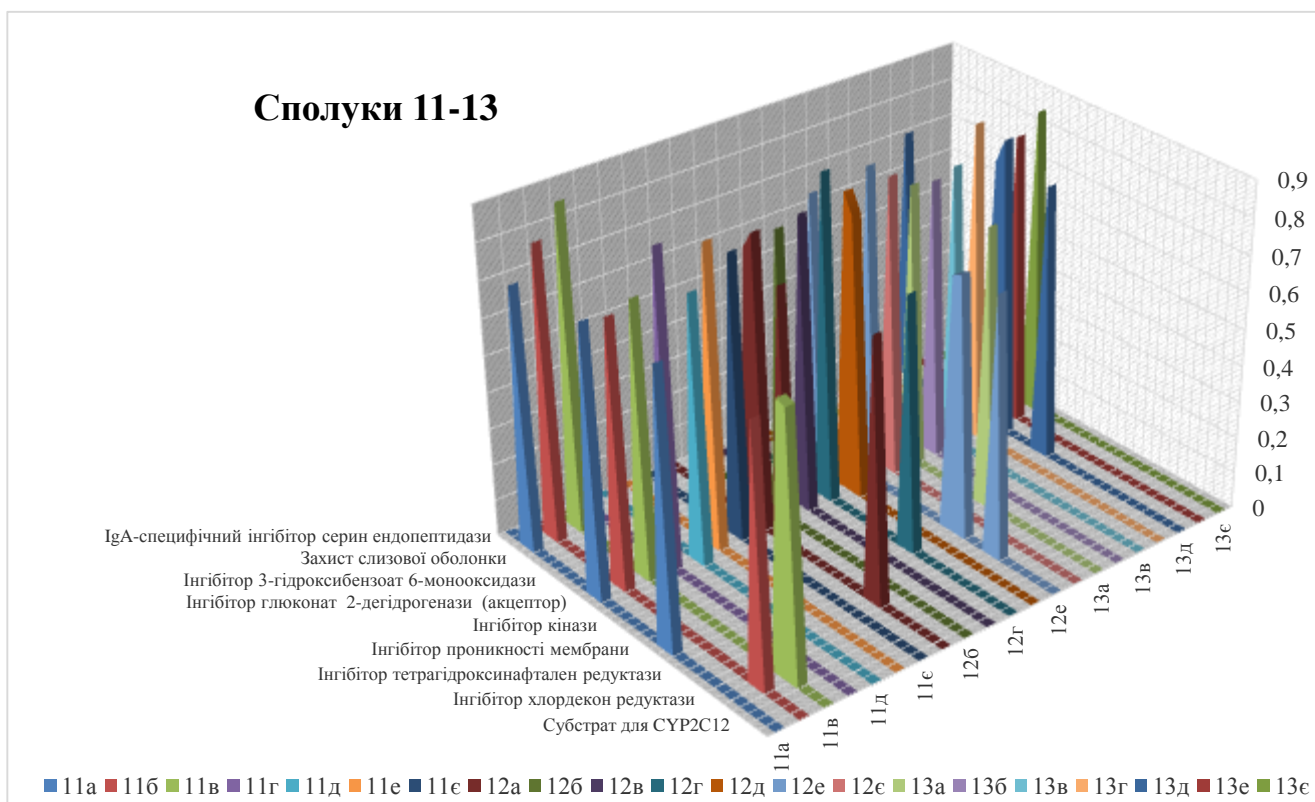


Рис. 4. Механізми біологічної дії сполук 11 – 13.

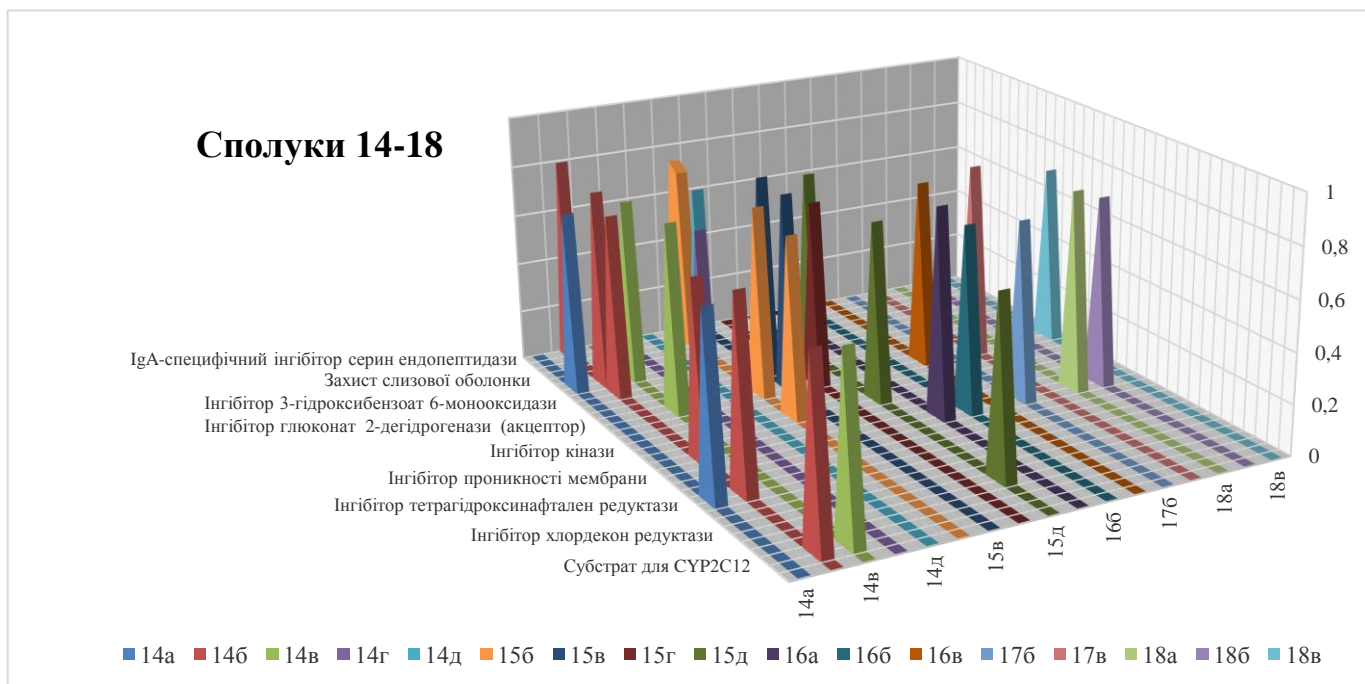


Рис. 5. Механізми біологічної дії сполук 14 – 18.

2.4. Біологічна активність 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів.

Згідно даних прогнозованої біологічної активності PASS 2-амінокислотозаміщені-3-хлоро-1,4-нафтохінони (**1-3**) володіють широким спектром інгібіторної активності відносно великого числа ферментів, також можуть проявляти психотропну дію та ін.

Аналіз отриманих даних PASS показав, що амід та тіокарбамід 1,4-нафтохінону (**6-7 а-ж**) та (**9-10 а-д**) повинні володіти значно вужчим спектром біологічної активності у порівнянні із їх попередниками 2-амінокислотозаміщеними-3-хлоро-1,4-нафтохінонами (**1-3**), але сполуки котрі містять у своїй структурі такі фармакофори, як морфолін, діетиламін та бутиламін, є перспективними і потребують експериментальних біологічних досліджень.

Результати $P_a > 0.7$ розраховані за допомогою програми PASS представлені в таблицях 3, 4 (Див. додаток Б, стор. 181, 182).

2.5. Біологічна активність 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів.

Згідно даних PASS, прогнозована біологічна активність сполук із фрагментом екранованого фенолу (**11 а-є**) та (**18 а-д**) включає антиоксидантну активність, як і очікувалось, також ці структури можуть володіти й іншими фізіологічними ефектами, що вказує на перспективні шляхи експериментальних біологічних досліджень.

Згідно даних PASS усі сполуки ряду 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**12 а-є**) та 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**13 а-є**), в тому числі, й вихідна (**5**) із ймовірністю 90-79% є інгібіторами (акцепторами) глюконат 2-дегідрогенази.

Для деяких бактерій (наприклад: псевдомонади, клостридії тощо) шлях одержання енергії базуються на розщепленні глюкози до глюконату. Під дією

глюконат 2-дегідрогенази глюконат окиснюється до 2-кетоглюконату, який катаболізується далі за шляхом Ентнера-Дудорова (Рис. 6) [183].



- Ферменти: 1 - НАД(Ф)-залежна глюкозодегідрогеназа;
 2 – глюконокіназа;
 3 – НАД(Ф)-залежна глюконат 2-дегідрогеназа;
 4 – 2-кетоглюконокіназа;
 5 – 2-кето-6-фосфоглюконатредуктаза.

Рис. 6. Шлях метаболізму глюкози мікроорганізмами.

Цей шлях розповсюджений в природі досить широко і використовується різними групами грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також деякими археями і навіть деякими найпростішими еукаріотами [184]. Відповідно, інгібування глюконат 2-дегідрогенази має згубний вплив на широкий спектр мікроорганізмів [185]. А, отже, експериментальний інтерес складає дослідження антимікробної активності нових амінопохідних 1,4-нафтохінону.

Структури 2-піролідон-3-аміно-1,4-нафтохінони (**14 а-д**) та (9Н-карбазоліл-9)-3-аміно-1,4-нафтохінони (**15 а-д**) з високою ймовірністю володіють інгібіторною активністю відносно широкого спектру ферментів та рецепторів, антимікробною та протираковою активностями. А окремі представники даної групи сполук можуть проявляти аналептичну дію (відновлюють ослаблену функцію центрів довгастого мозку і серця).

Біологічний ефект тіосечовин 1,4-нафтохінону (**16-18 а-д**) згідно даних PASS Online (Табл. 5, 6, додаток Б, стор. 183, 184) спрямований на інгібування

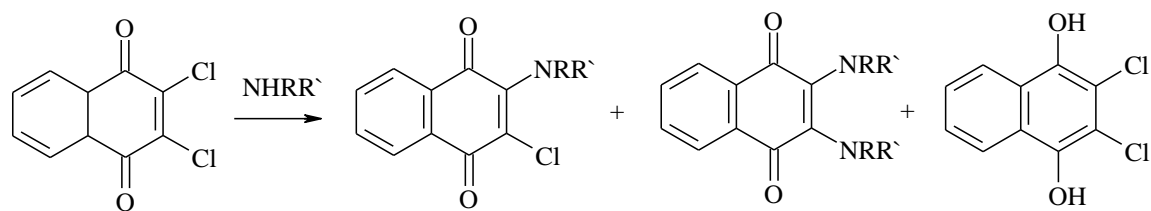
проникності мембран, протиракову активність та стимуляцію поляризації в клітинах, тобто дані структури можуть змінювати концентраційні градієнти на протилежних сторонах клітини [186].

2.6. Розрахунок молекулярних властивостей 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів.

Обчислювальна хімія - розділ хімії, в якому математичні методи використовуються для розрахунку молекулярних властивостей, моделювання поведінки молекул, планування синтезу, пошуку в базах даних та обробки комбінаторних бібліотек [187, 188]. Застосування комп'ютерних технологій (моделювання) дозволяє проводити наукові дослідження в хімії, тим самим здійснювати прогноз реакційної здатності молекулярної частинки або ж робити висновки згідно експериментальних та розрахункових даних.

В обчислювальній хімії функція Фукуї або функція граничних орбіталей є функцією, яка описує щільність електронів на граничних орбіталях, як результат невеликої зміни в загальній кількості електронів [189]. Функція Фукуї дозволяє передбачити, використовуючи теорію функціонала щільності, де знаходяться найбільш електрофільні і нуклеофільні ділянки молекули [190].

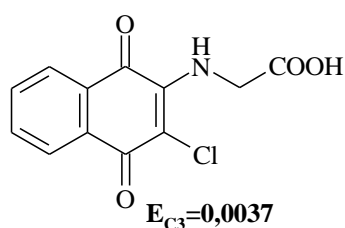
Так як, основним недоліком синтезу амінонафтохінонів за використання реакцій нуклеофільного заміщення 1,4-нафтохінонів, із функціональними групами, котрі легко відщеплюються (-Cl, -OCH₃ та ін.), є протікання побічних реакцій, зумовлених застосуванням різних каталізаторів (триетиламу, піридину, карбонату калію та ін.). Як результат оптимальні виходи цільових структур, 2-аміно-1,4-нафтохінонів, становлять 30-60% [191].



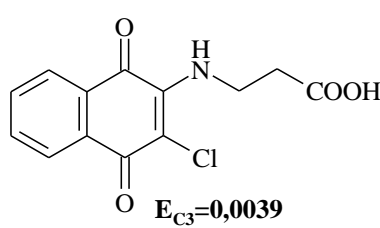
R = H, Alk, Ar.

Тому було важливим, для планування стратегії синтетичних перетворень, здійснення квантово-хімічних розрахунків електрофільності атома Карбону в положенні C^3 у молекулі 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. Розрахунок молекулярних властивостей, а саме електрофільності, похідних 1,4-нафтохінону здійснювали за використанням програми Schrödinger на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

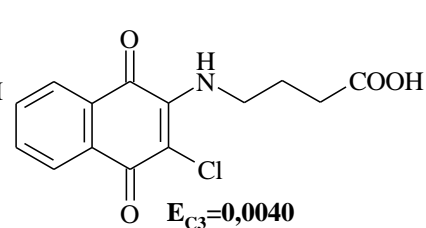
Основними об'єктами хімічної модифікації було обрано: [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]оцтова кислота (**2.1**); 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанова кислота (**2.2**); 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанова кислота (**2.3**); 1,4-біс(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)піперазин-2,5-діон (**2.4**); 2-(2-окспіролідиніл-1)-3-хлоро-нафтален-1,4-діон (**2.5**); 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.6**); 3-хлоро-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінон (**2.7**).



2.1

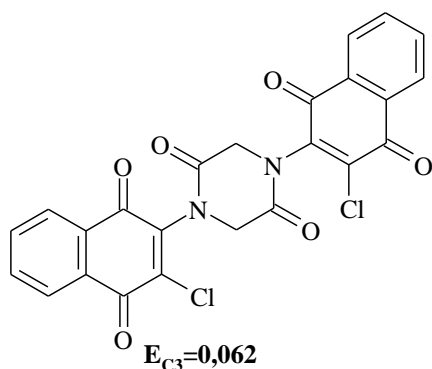


2.2

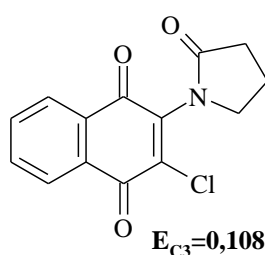


2.3

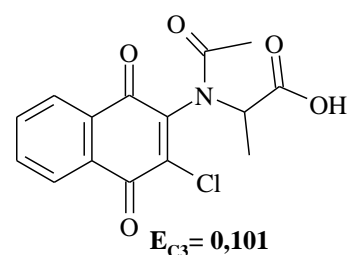
Згідно квантово-хімічних розрахунків визначено, що наявність вторинної аміногрупи біля Карбону в положенні C^2 зумовлює зниження електрофільності атома Карбону в положенні C^3 , що пояснюється електронно-донорними властивостями неацильованої аміногрупи.



2.4

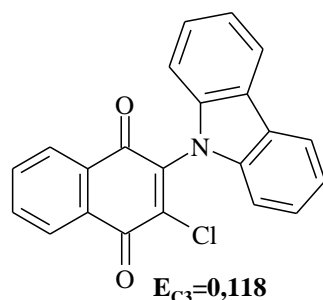


2.5

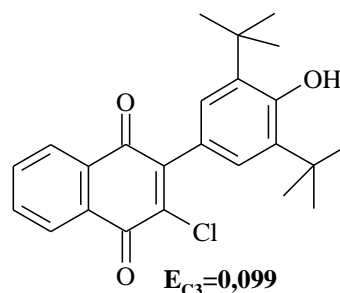


1.70 a

Для прикладу: з розрахунків визначено, що наявність вторинної аміногрупи біля положення C², в сполуках (2.1-2.3) зумовлює зниження електрофільності атома Карбону в положенні C³, але при наявності ацильованої аміногрупи (сполуки 1.70 а, 2.4 та 2.5) спостерігається підвищення реакційної здатності цих похідних 1,4-нафтохінону.



2.6



2.7

Результати комп'ютерних розрахунків реакційної здатності атома Карбону в положенні C³ сполук (2.1-2.3), (2.4), (2.5), (2.6) та (2.7) вказують на перспективність здійснення хімічних перетворення на основі 2-піролідон-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.5), 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.6) та 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.7).

2.7. Висновки.

За допомогою комп'ютерних розрахунків веб-ресерсу PASS Online встановлено, що серед числа запланованих 1,4-нафтохінонів із амінною ланкою є чимало структур наділених різними фармакологічними властивостями. А, відповідно це вказує на перспективність синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону даного типу за для досягнення поставленої мети роботи.

Квантово-хімічні розрахунки реакційної здатності 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів вказують на можливість отримання, з хорошими виходами бажаних структур згідно побудованої стратегії синтетичних перетворень.

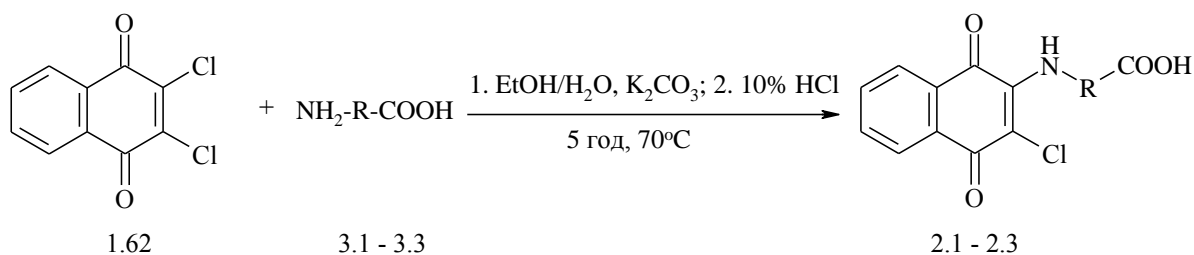
РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ 2-N-R-3-ХЛОРО-1,4-НАФТОХІНОНІВ

3.1. Синтез 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів.

Для введення амінокислотного залишку в молекулу ДХНХ (**1.62**) було використано відому методику синтезу 2-N-карбоксіалкіламіно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.1-2.3**), згідно якої, першочергово були отримані водні розчини солей амінокислот взаємодією амінокислот (**3.1-3.3**) із карбонатом калію, після чого їх піддавали взаємодії із ДХНХ (**1.62**) в суміші спирту та води. Калієві солі 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінону нейтралізували 10% розчином хлоридної кислоти. Одержані амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) очищали перекристалізацією із етанолу [88].

Схема 3.1



R = -CH₂- (3.1; 2.1), -CH₂-CH₂- (3.2; 2.2), -CH₂-CH₂-CH₂- (3.3; 2.3).

Термографічні дослідження отриманих амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) проведено на дериватографі Q-1500D системи «Paulik-Paulik-Erdey» з реєстрацією аналітичного сигналу втрати маси та теплових ефектів за допомогою комп'ютера.

Термогравіметричні криві (TG), які присутні на термограмах, показують втрату маси зразків при нагріванні; диференційні термогравіметричні криві (DTG) відповідають залежності швидкості втрати маси зразків від температури; а кривим диференційного термічного аналізу (DTA) відповідає різниця температур, яка спостерігається між зразком і еталоном (Al₂O₃) при відповідній температурі.

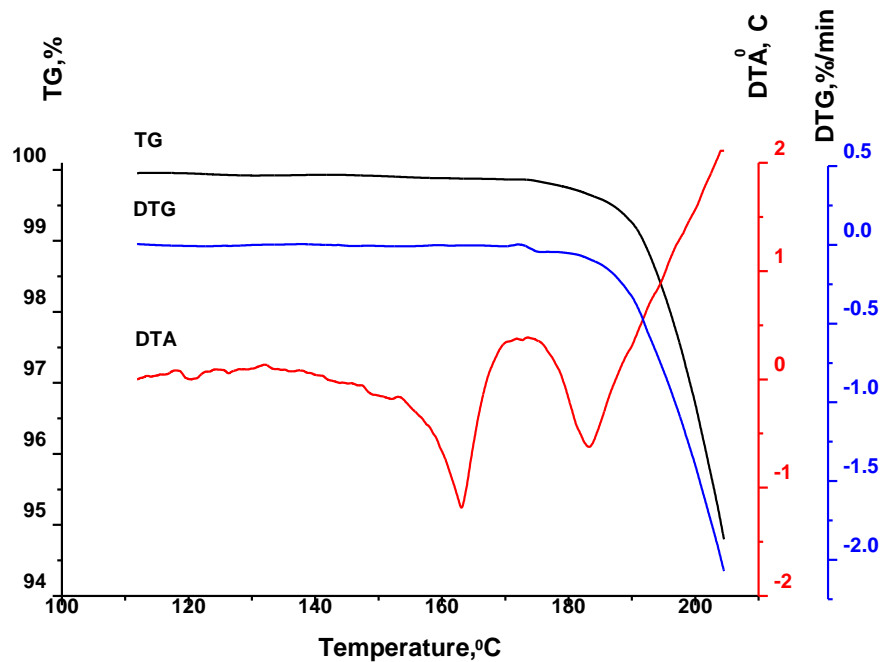


Рис. 7. Термограма 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (**2.2**) отриманої за методикою наведеною в схемі 3.1.

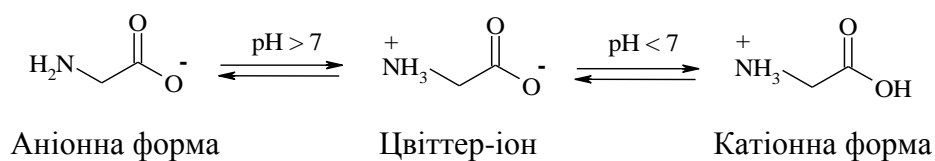
На термографічній кривій термограми 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (**2.2**), одержаної за методикою описаною в схемі 3.1, спостерігаються два піки, що свідчить про наявність однієї домішки, крім основної сполуки (Рис. 7).

Для синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) використовували калієві солі амінокислот (Схема 3.1). Лужне середовище створене іонами калію, ймовірно, є причиною перебігу побічної реакції, в результаті якої утворена домішка веде до зменшення виходів цільових продуктів і перешкоджає здійсненню подальших синтетичних перетворень.

Як відомо, форма існування амінокислот у розчинах представлена у вигляді рівноважних форм і залежить від рН середовища [157, 192]. Амінокислоти - амфотерні сполуки, оскільки до складу їх молекули входить, як кислотна - карбоксильна група, так і основна - аміногрупа. У сильноокислому середовищі карбоксильна група не дисоціює, а аміногрупа є протонувана. Навпаки, в сильнолужному середовищі аміногрупа знаходиться у вигляді вільної основи, а карбоксильна група - у вигляді карбоксилат-аніону. У кристалічному ж

стані амінокислоти існують у вигляді цвіттер-іону, де протон з карбоксильної групи перенесено на аміногрупу [193].

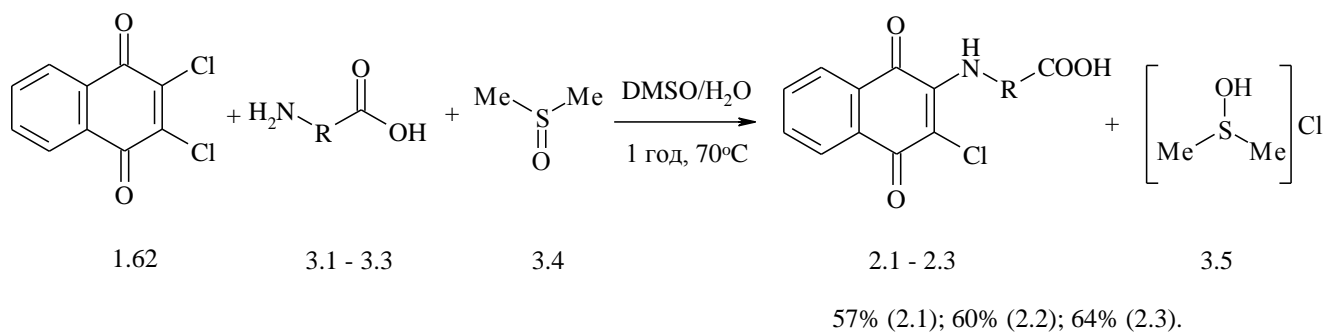
Схема 3.2



В пошуку альтернативного синтезу, нами підібрано такі умови синтезу, де перебіг сторонніх реакцій зведено до мінімуму, а необхідне лужне середовище створено розчинником диметилсульфоксидом (ДМСО).

Взаємодію ДХНХ (**1.62**) з амінокислотами (**3.1-3.3**) проводили при нагріві (70°C) в системі диметилсульфоксид:вода (5:1). За рахунок невеликої кількості води в реакційній суміші не спостерігалось осадження ДХНХ (**1.62**), що забезпечило гомогенність реакційної маси. Таким методом синтезу реакційний час було скорочено до 1 год і одержано амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**).

Схема 3.3



R = -CH₂- (3.1; 2.1), -CH₂-CH₂- (3.2; 2.2), -CH₂-CH₂-CH₂- (3.3; 2.3).

В даному методі синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) не використовували жодних каталізаторів, бажані структури були одержані із хорошими виходами і не потребували очистки. Відомо, що завдяки наявності основних властивостей, ДМСО (**3.4**) із сильними мінеральними кислотами утворює солі і відповідно виступає акцептором HCl в даному синтезі. При подальшому нагріві дана сіль (**3.5**) розпадається із утворенням тіоестеру, води та хлору [194].

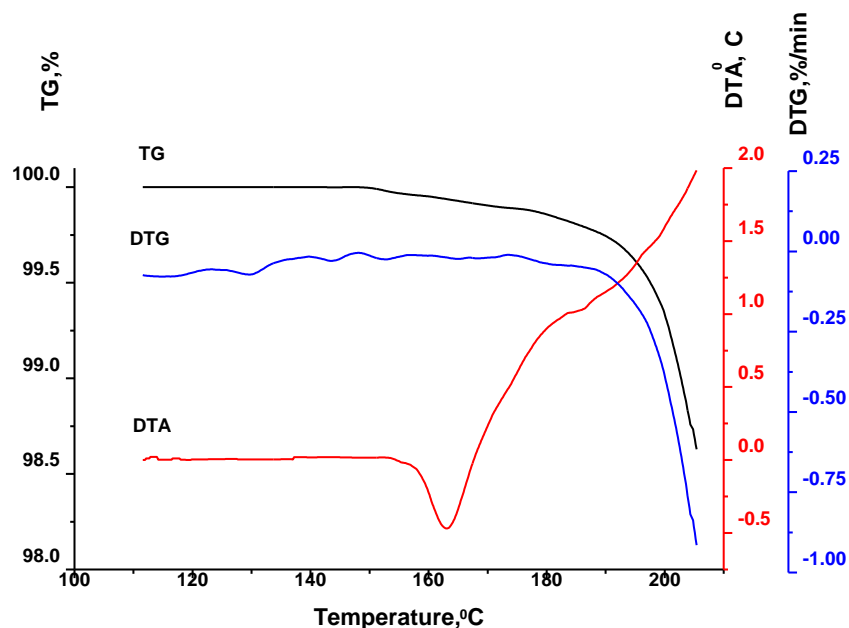


Рис. 8. Термограма 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропа-
нної кислоти (**2.2**) отриманої за методикою наведеною в схемі 3.3.

Термограми 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.1-2.3**) містили лише по одному піку, що і засвідчило високу чистоту продуктів і ефективність запропонованого методу (Рис. 8).

Будова сполук (**2.1-2.3**) була підтверджена результатами елементного аналізу, ^1H ЯМР- та ІЧ-спектроскопіями (Див. табл. 7 та 8, стор. 77).

В ІЧ спектрах 2-N-карбоксіалкіламіно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.1-2.3**) спостерігаються характерні смуги поглинання валентних коливань вторинної аміногрупи при частоті $3350\text{-}3280\text{ см}^{-1}$ та $1580\text{-}1475\text{ см}^{-1}$. Смуги поглинання в області $1690\text{-}1630\text{ см}^{-1}$ відповідають карбонільним групам хіноїдного ядра, а в ділянці $1730\text{-}1700\text{ см}^{-1}$ проявляються інтенсивні смуги валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ карбсильної групи. Число смуг (n) в області $1350\text{-}1180\text{ см}^{-1}$ свідчить про довжину вуглецевого ланцюга $(-\text{CH}_2)_n$ в амінокислотному фрагменті. Інтенсивна смуга при $\sim 720\text{ см}^{-1}$ відповідає коливанню групи $=\text{C}-\text{H}$ бензенового кільця, а смуга при $\sim 680\text{ см}^{-1}$ відповідає $\text{C}-\text{Cl}$ зв'язку. Інтенсивні смуги в області від 1610 см^{-1} до 1560 см^{-1} відносяться до валентних коливань спряжених $\text{C}=\text{C}$ зв'язків [195].

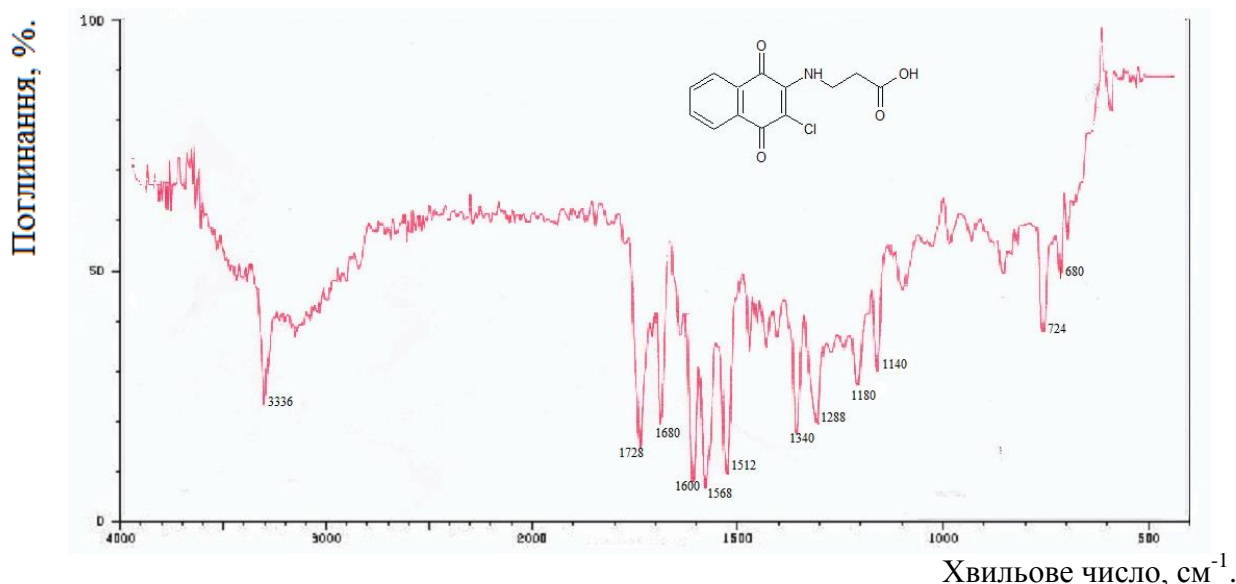


Рис. 9. ІЧ спектр 3-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (2.2).

В ^1H ЯМР спектрах амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (2.1-2.3) одержаних за методикою наведеною в схемі 3.3, сигнали протонів бензенового кільця 1,4-нафтохінону проявляються в межах 8.00-7.96 м.ч. у вигляді дублету та при 7.83-7.72 м.ч. у вигляді мультиплету.

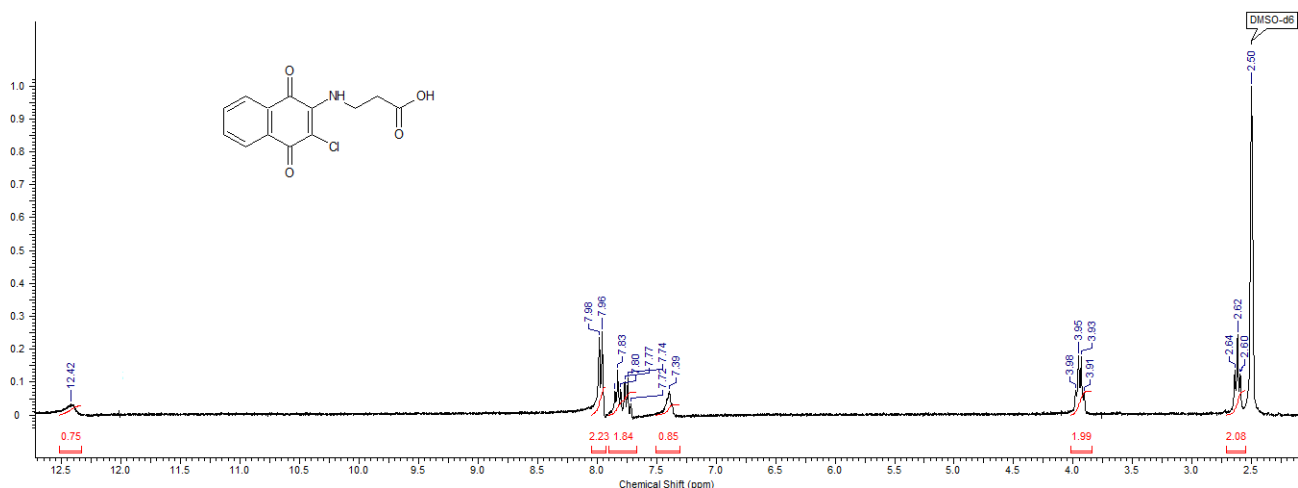


Рис. 10. Спектр ^1H ЯМР 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (2.2) в DMSO-d_6 .

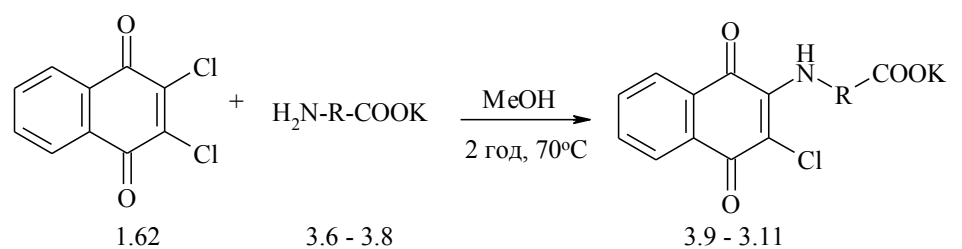
Протони вторинної аміногрупи амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (2.1-2.3) проявляються в ділянці 7.60-7.30 м.ч. та карбоксильної

групи в області 12.90-12.10 м.ч., притаманних для них в ДМСО-d₆. Протони CH₂ груп амінокислотних ланцюгів сполук (2.1-2.3) в спектрах ПМР відображаються в діапазоні від 4.41 до 1.81 м.ч. [196] (Див. додаток Г, стор. 186, 187).

Для подальшого синтезу цільових продуктів на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону отримували калієві солі 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (3.9-3.11) взаємодією калієвих солей амінокислот (3.6-3.8) із ДХНХ (1.62) в спирті (Схема 3.4) [85].

Виходи солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону не перевищували 35 %. На нашу думку, це зумовлено перенасиченістю розчину ДХНХ (1.62) в спирті, в наслідок чого має місце гетерофазна реакція. Відповідно, це вимагає більшої тривалості синтезу або ж збільшення об'єму розчинника.

Схема 3.4



23% (3.9); 35% (3.10); 26% (3.11).

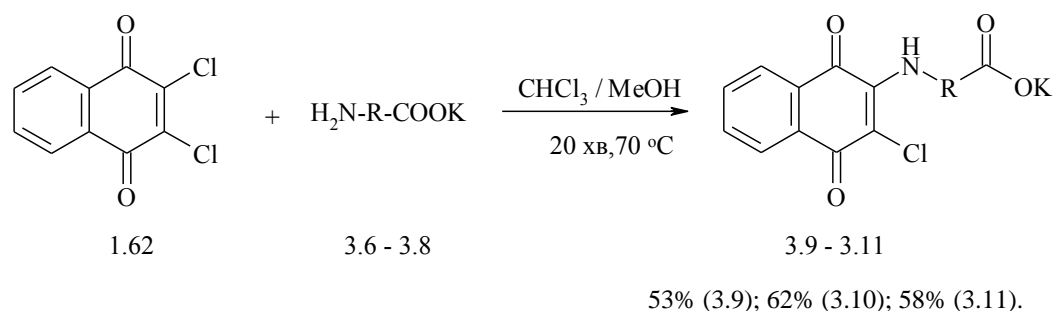
R = -CH₂- (3.6; 3.9), -CH₂-CH₂- (3.7; 3.10), -CH₂-CH₂-CH₂- (3.8; 3.11).

Для економії етанолу та скорочення реакційного часу, було використано хлороформ, як більш відповідний розчинник для ДХНХ (1.62). Обробкою амінокислот гідроксидом калію в метанолі отримували розчини солей амінокислот (3.6-3.8), після чого проводили взаємодію із ДХНХ (1.62) розчиненим в хлороформі. Спостерігали миттєве утворення кристалів солей 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінону (3.9-3.11) оранжевого або червоного кольорів.

Отже, з використанням системи розчинників хлороформу та метанолу в синтезі калієвих солей 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінону

(3.9-3.11) тривалість реакції не перевищувала 20 хв, а цільові структури отримували із високими виходами (Схема 3.5).

Схема 3.5



R= -CH₂- (3.6; 3.9), -CH₂-CH₂- (3.7; 3.11), -CH₂-CH₂-CH₂- (3.8; 3.11).

В ІЧ спектрах калієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (3.9-3.11) спостерігаються характерні смуги поглинання при валентних коливаннях NH групи при 3400-3200 см⁻¹, а в області 1600-1560 см⁻¹ проявляються інтенсивні смуги валентних коливань карбонільної групи -COOK амінокислотних фрагментів [197].

3.2. Синтез хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.

Хлорангідриди амінокислот та їх похідних використовуються в органічному синтезі як високо реакційні інтермедіати для подальшого одержання цільових продуктів.

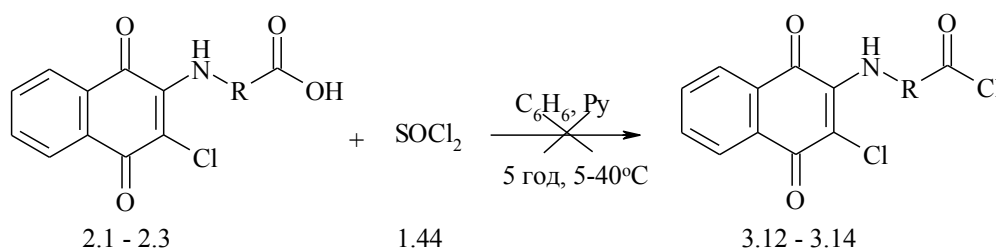
Труднощі, пов'язані з отриманням хлорангідридів амінокислот, полягають в першу чергу в усуненні умов для тих побічних реакцій, в які вступають ацидофільні групи при хлоруванні карбоксильних груп [198, 199].

На підставі таких відомостей, для синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону нами були обрані аліфатичні, без бічних ланцюгів, амінокислоти. На нашу думку, в такий спосіб ми могли б зменшити ймовірність протікання побічних реакцій за рахунок меншої кількості реакційних центрів в молекулі амінокислотного похідного.

Перебіг побічних реакцій за участі атома Карбону в положенні С³ при проведенні синтетичних перетворень карбоксильної групи амінокислотного фрагменту сполук (2.1-2.3) згідно результатів квантово-хімічних розрахунків, відбуватися не буде, що дозволить отримати цільові структури із значними виходами.

Першочергово амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (2.1-2.3) піддавали взаємодії із тіонілхлоридом (1.44) в бензолі із використанням каталітичної кількості піридину при охолодженні до 5°C. Але дана взаємодія характеризувалась млявістю і низькими виходами хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (3.12-3.14) (Схема 3.6). Щоб збільшити швидкість реакції хлорування, температурні режими змінили; підвищення температури до 40°C привело до осмолення, і, відповідно, бажані продукти одержати не вдалось.

Схема 3.6

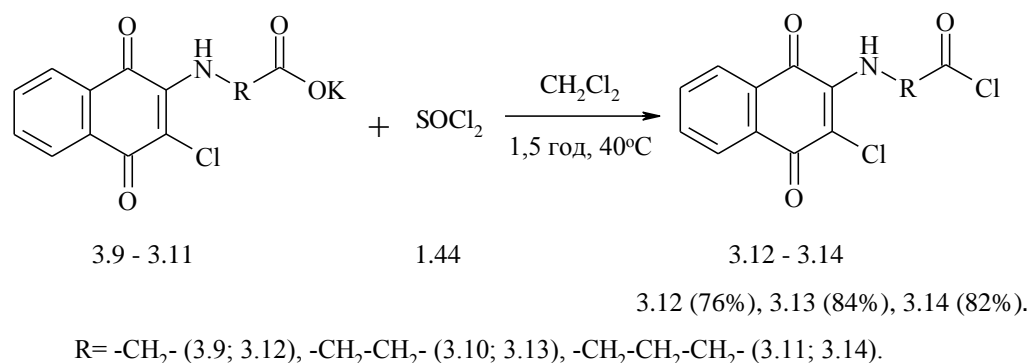


R = -CH₂- (2.1; 3.12), -CH₂-CH₂- (2.2; 3.13), -CH₂-CH₂-CH₂- (2.3; 3.14).

Відповідно, надалі здійснювали хлорування 2-амінокислото-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (2.1-2.3) тіонілхлоридом (1.44) без використання каталізатора. Даний метод не виявився універсальним, так як при хлоруванні 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти (2.3) через високу кислотність, створену тіонілхлоридом, утворений 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлорид (3.14) вступав у реакцію внутрішньомолекулярної циклізації із утворенням 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.5), що виявлено за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) та підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ спектрів та спектрів протонно-магнітного резонансу (ПМР).

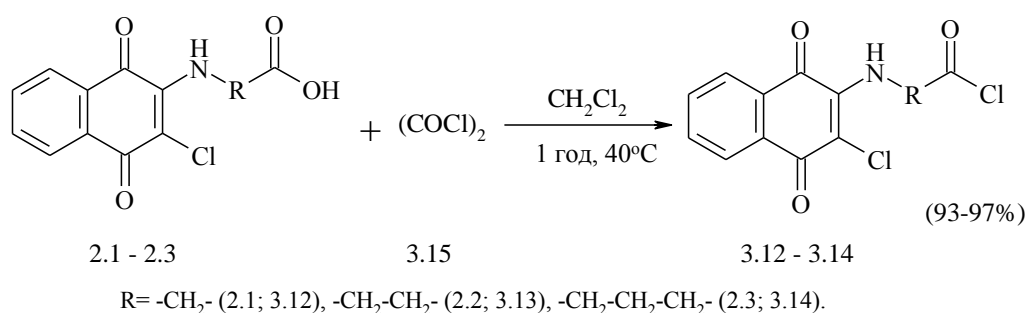
Для пониження рівня кислотності реакційної маси, при синтезі бажаних хлорангідридів (**3.12-3.14**), здійснювали хлорування калієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.9-3.11**) тіонілхлоридом (**1.44**) в метилені хлористому.

Схема 3.7



Більш універсальним методом синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.12-3.14**) виявилась взаємодія 2-амінокислото-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.1-2.3**) із оксаліл хлоридом (**3.15**), як відомо, більш м'яким та селективним хлоруючим агентом у порівнянні із тіонілхлоридом (**1.44**) (Схема 3.8) [200]. Хлоруванням амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) оксаліл хлоридом (**3.15**) цільові хлорангідриди (**3.12-3.14**) отримано із більш високими виходами (Схема 3.8), а ніж за хлорування калієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.9-3.11**) тіонілхлоридом (**1.44**) (Схема 3.7).

Схема 3.8



Хід реакції контролювали ТШХ (елюент: дихлорметан:толуол 1,5:1). Про завершення реакції свідчило припинення газовиділення [147].

На ІЧ спектрах хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.12-3.14**) спостерігаються уширені смуги, які відповідають валентним

коливанням -NH- групи при 3500-3330 cm^{-1} . Також в ділянці 1580-1475 cm^{-1} спостерігаються піки вторинної аміногрупи. Смуги в області 1690-1630 cm^{-1} відповідають поглинанню карбонільних груп хіноїдного ядра, а в ділянці 1750-1700 cm^{-1} наявні смуги характерні для C=O групи хлорангідриду. Піки в області від 1610 cm^{-1} до 1560 cm^{-1} відносяться до валентних коливань спряжених C=C зв'язків. Інтенсивний пік при 680 cm^{-1} відповідає коливанням C-Cl зв'язку.

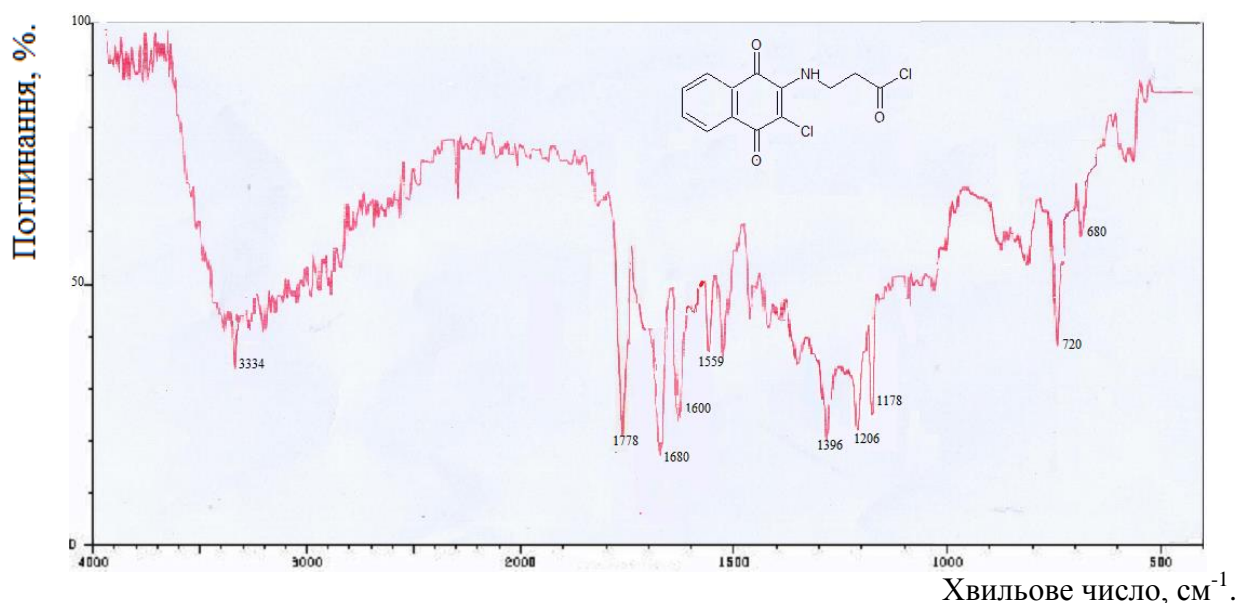


Рис. 11. ІЧ спектр 3-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)аміно]пропа-ноїл хлориду (3.13).

В ^1H ЯМР спектрі [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)аміно]ацетил хлориду (3.12) в ділянці 13-12 м.ч. синглет протону карбоксильної групи відсутній (Див. додаток Г, стор. 188).

Отже, підбравши умови синтезу, нами запропоновано універсальний метод одержання хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (3.12-3.14) із високими виходами.

3.3. Синтез лактамних похідних 1,4-нафтохінону.

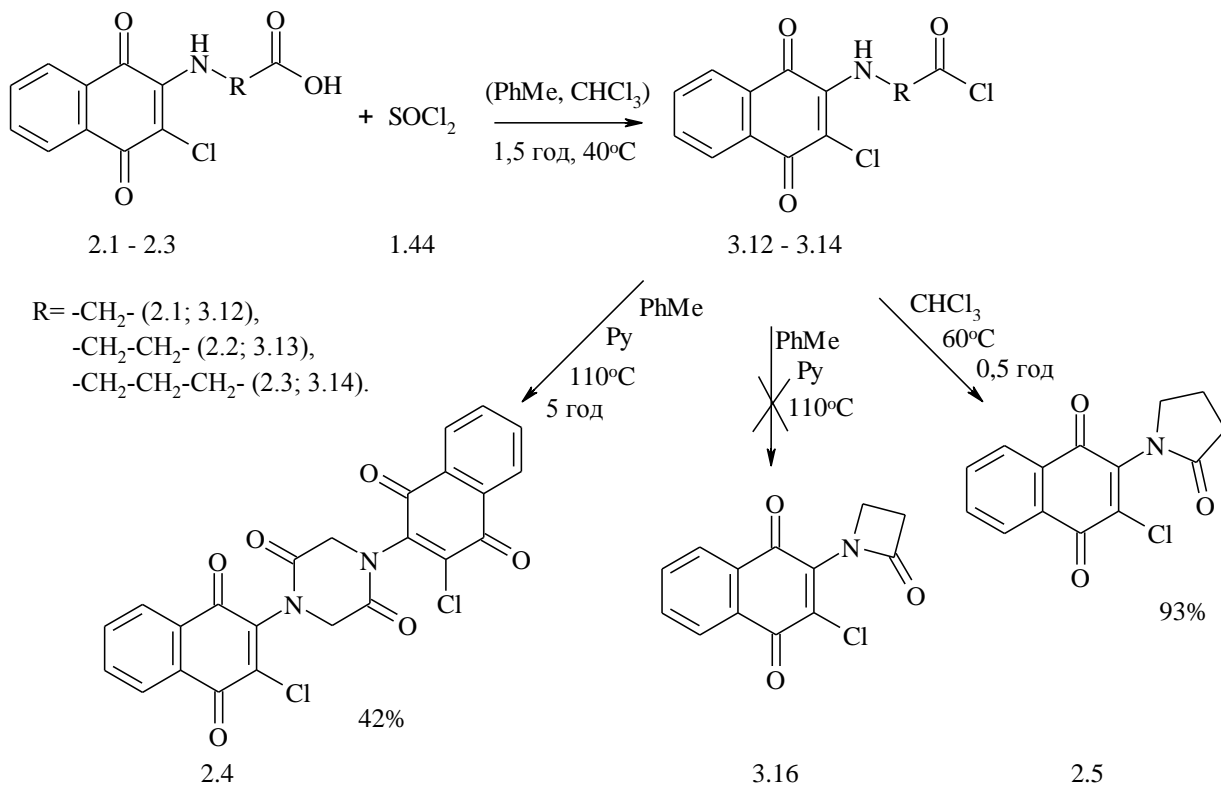
Здійснивши літературний огляд, нами не було виявлено жодного випадку отримання лактамів шляхом здійснення внутрішньомолекулярного та

міжмолекулярного N-ацилювання через стадію синтезу хлорангідридів похідних амінокислот.

Відповідно, вивчення чинників ініціації циклізації 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлориду (3.14) із утворенням 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.5) викликало зацікавлення. В даному випадку, найбільш ймовірно, протікання реакції внутрішньомолекулярного N-ацилювання було зумовлене тим, що при хлоруванні амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (2.1-2.3) вторинна аміногрупа не утворювала хлорводневої солі, так званого псевдозахисту аміногрупи.

Тому, за принципом такої циклізації хлорангідридів (3.12-3.14) заплановано отримання лактамзаміщених 1,4-нафтохінонів (3.16, 2.4 та 2.5). Попередньо одержували хлорангідриди амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (3.12-3.14). В даному синтезі використовували тіонілхлорид (1.44), так як він є більш жорстким хлоруючим агентом, і відповідно, забезпечує більш кислі умови [148, 201], необхідні для реакції N-ацилювання.

Схема 3.9



2-(2-Оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (**2.5**) одержували кип'ятінням 4-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлориду (**3.14**) в хлороформі, а для синтезу 1,4-біс(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)піперазин-2,5-діону (**2.4**) необхідне було використання каталізатора та забезпечення вищих температурних режимів, 2-(2-оксоазетидиніл-1)-3-хлоро-[1,4]-нафтохінон (**3.16**) отримати не вдалось.

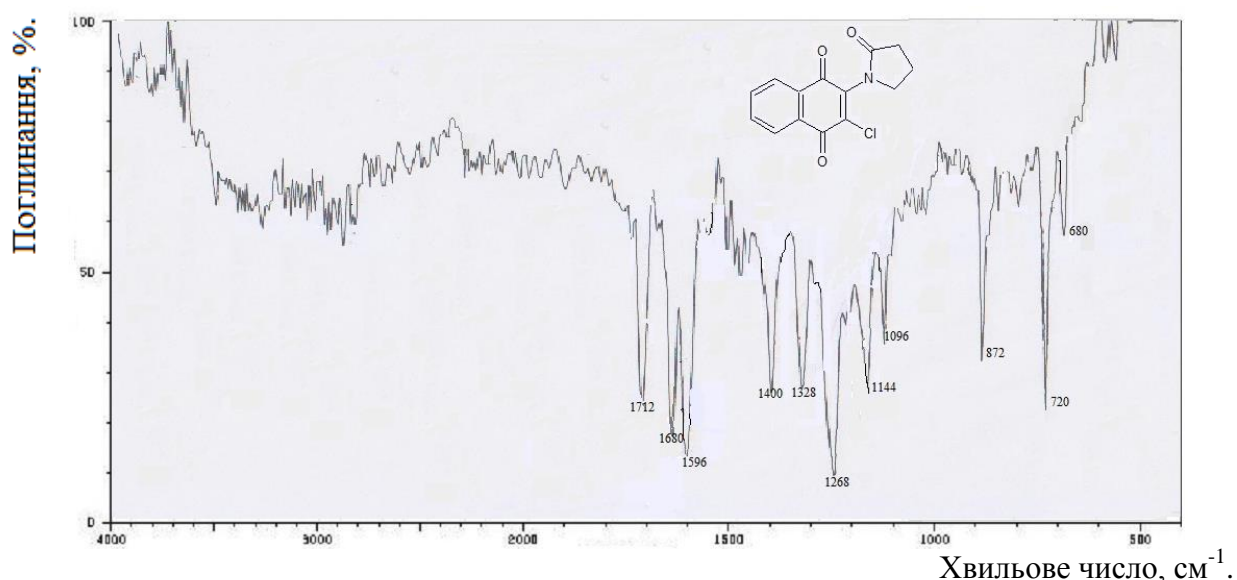


Рис. 12. ІЧ спектр 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.5**).

Згідно результатів ІЧ спектроскопії сигнал С=О амідної групи амінокислотного залишку був зміщеним в область діапазону $1760\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$, а смуга поглинання коливань аміногрупи в області $3350\text{--}3250\text{ cm}^{-1}$ була відсутня [195].

Також в ПМР спектрах були відсутні сигнали протонів аміно- та карбоксильної груп в ділянках 7.60-7.30 м.ч. та 12.90-12.10 м.ч. притаманних для них в ДМСО- d_6 [196] (Див. додаток Г, стор. 189).

Дані елементного аналізу, ^1H ЯМР та ІЧ спектроскопій синтезованих сполук наведено у таблицях 9, 10, сторінка 78.

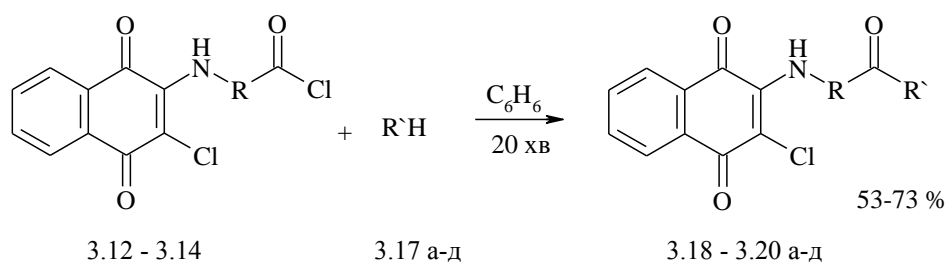
3.4. Синтез амідних похідних 1,4-нафтохінону.

Реакцією нуклеофільного заміщення атома Хлору в молекулі хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.12-3.14**) амінами

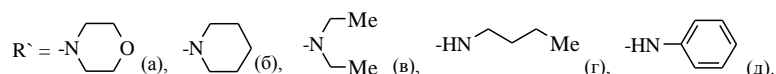
(3.17 а-ж) одержували амідні структури на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (3.18-3.20 а-ж) за двома методами:

1) взаємодією хлорангідридів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (3.12-3.14) із відповідними первинними та вторинними амінами (3.17 а-д) отримували продукти (3.18-3.20 а-д). Реакцію проводили в сухому бензолі впродовж 20 хв із використанням двократного надлишку аміну (3.17 а-д) для зв'язування утвореної хлорводневої кислоти (Схема 3.10).

Схема 3.10

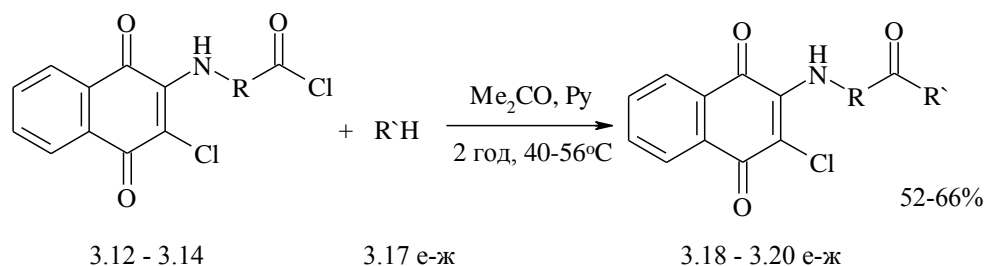


R = -CH₂- (3.12; 3.18), -CH₂-CH₂- (3.13; 3.19), -CH₂-CH₂-CH₂- (3.14; 3.20).

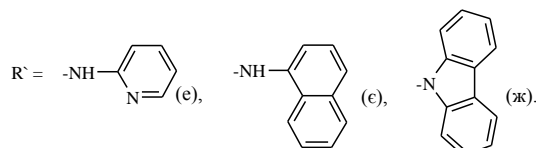


2) хлорангідриди 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (3.12-3.14) піддавали взаємодії із відповідними амінами (3.17 е-ж) в сухому ацетоні при нагріванні (40-56°С) впродовж 2 год із використанням піридину, для зв'язування хлоридної кислоти (Схема 3.11).

Схема 3.11



R = -CH₂- (3.12; 3.18),
 -CH₂-CH₂- (3.13; 3.19),
 -CH₂-CH₂-CH₂- (3.14; 3.20).



Хід реакції контролювали ТШХ (елюент - толуол:ацетон 3:1). В результаті отримано цільові амідні похідні 1,4-нафтохінону (3.18-3.20 а-ж) із високими виходами.

В ІЧ спектрах одержаних сполук (**3.18-3.20 а-ж**) спостерігаються смуги поглинання характерні для -NH- групи в області 3350-3250 cm^{-1} . Інтенсивні смуги поглинання в області 1690-1630 cm^{-1} відповідають карбонільним групам хіноїдного ядра, а в ділянці 1700-1630 cm^{-1} наявні смуги характерні для C=O групи вторинних та первинних амідів. Смуги поглинання в області від 1610 cm^{-1} до 1560 cm^{-1} відносяться до валентних коливань спряжених C=C зв'язків. Інтенсивний пік при 680 cm^{-1} відповідає коливанням C-Cl зв'язку. В ІЧ спектрах амідів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.18-3.20 а-ж**) наявна велика кількість піків в областях 2860-2885 cm^{-1} та 2940-2915 cm^{-1} , що відповідають -CH₃ та -CH групам лінійних та циклічних амінів. А смуги поглинання в області 701-690 cm^{-1} відповідають коливанням =CH- груп похідних бензолу [197].

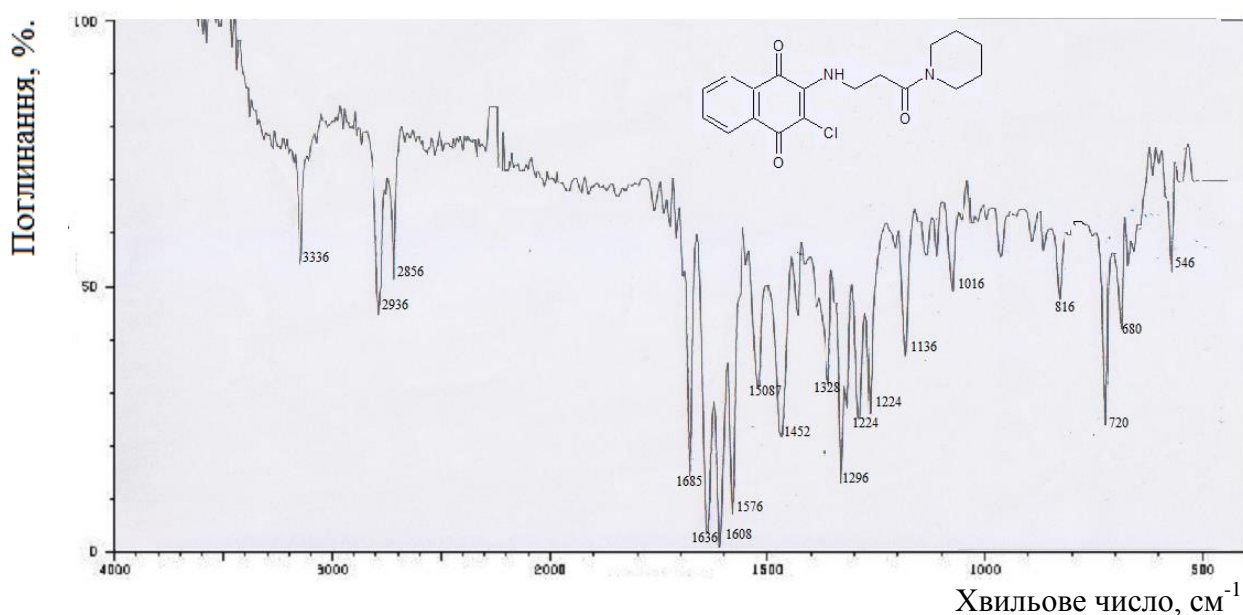


Рис. 13. ІЧ спектр 2-[[3-оксо-3-(піперидиніл)пролін]аміно}-3-хлоро-нафтален-1,4-діону (**3.19 б**).

В усіх ¹H ЯМР спектрах амідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.18-3.20 а-ж**) присутні сигнали протонів бензенового кільця 1,4-нафтохінону в межах 8.00-7.72 м.ч. у вигляді дублету та мультиплету або двох мультиплетів. Протони вторинної аміногрупи проявляються в ділянці 7.60-7.30 м.ч., а протони -CH

алкільних груп амінокислотних та амінних ланок відображаються в діапазоні від 4.41 до 0.80 м.ч. [202] (Див. додаток Г, стор. 190, 191).

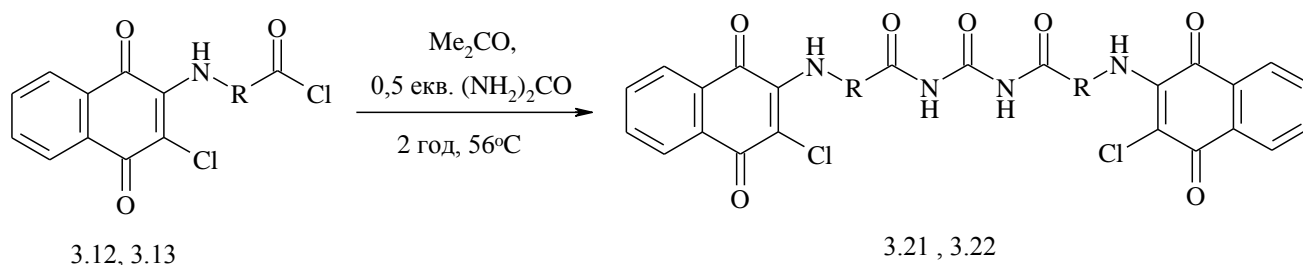
Дані елементного аналізу, ^1H ЯМР та ІЧ спектроскопій синтезованих сполук наведено у таблицях 11-16, стор. 79-84.

3.5. Синтез карбамідних та тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону.

Карбамідні та тіокарбамідні похідні 1,4-нафтохінону синтезували лише на основі [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]оцтової кислоти (**2.1**) та 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (**2.2**), тому що кип'ятіння реакційної маси із 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлоридом (**3.14**) зумовлювало протікання конкуруючої реакції, внутрішньомолекулярного N-ацилювання, із утворенням 2-(2-оксопірролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.5**).

Реакцією хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.12**, **3.13**) із сечовиною одержано бісечовини на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.21**, **3.22**), що може бути пояснено високою електронегативністю атома Оксигену. Синтез здійснювали при кип'ятінні в сухому ацетоні, після 2 год взаємодії продукт (**3.21**, **3.22**) випадав в осад.

Схема 3.12



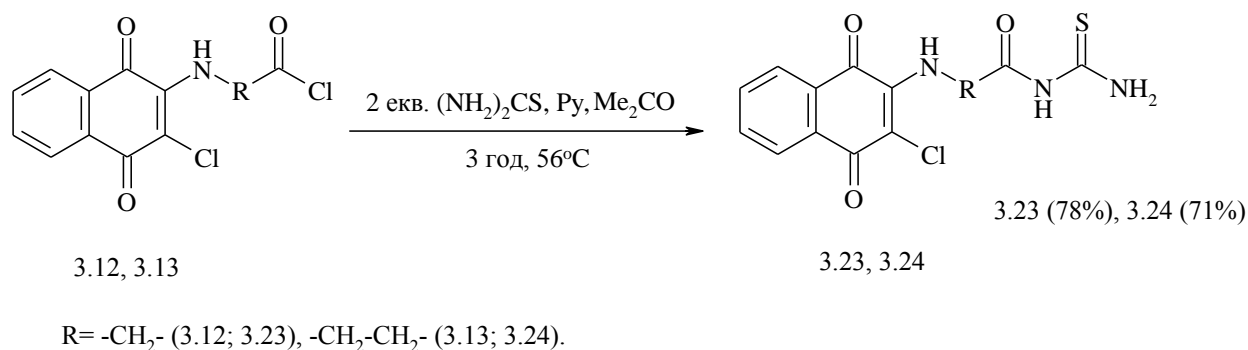
R = $-\text{CH}_2-$ (3.12; 3.21), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (3.13; 3.22).

3.21 (60%), 3.22 (55%).

Взаємодію хлорангідридів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**3.12**, **3.13**) із тісечовиною проводили в ацетоні при кип'ятінні впродовж 3 год. Для каталізу цієї взаємодії використовували піридин в

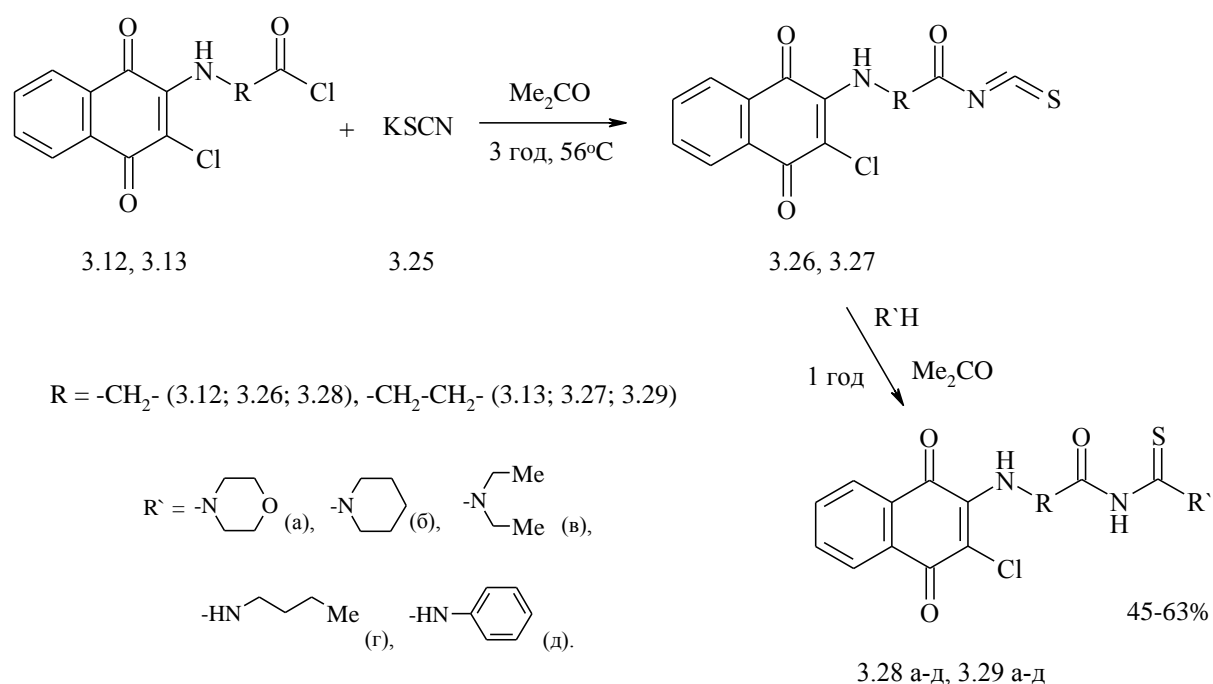
каталітичній кількості, що скоротило реакційний час, покращивши розчинність тіосечовини в реакційній системі [143]. Хід реакції контролювали ТШХ (елюент - толуол:ацетон 3:1). В результаті проведеної взаємодії отримано тіокарбаміди 1,4-нафтохінону (**3.23**, **3.24**) з високими виходами.

Схема 3.13



Заміщені тіокарбамідні похідні 1,4-нафтохінону (**3.28 а-д**, **3.29 а-д**) одержували взаємодією ацилізотіоціантів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**3.26**, **3.27**) із первинними та вторинними амінами. Наявність значного дефіциту електронної густини на атомі Карбону ізотіоціанатної групи робить ізотіоціанати особливо здатними до реакцій із нуклеофільними реагентами [136].

Схема 3.14



Ацилізотіоціанати (**3.26**, **3.27**) отримували реакцією хлорангідридів (**3.12**, **3.13**) із роданідом калію (**3.25**) в ацетоні при кип'ятінні [136].

Одержані ізотіоціанати (**3.26**, **3.27**) взаємодіяли із відповідними амінами, як результат одержано заміщені тіокарбаміди 1,4-нафтохінону (**3.28 а-д**, **3.29 а-д**) із виходами 45-63%.

Підтвердження структури ізотіоціанатів здійснювали за допомогою ІЧ спектроскопії. В ІЧ спектрах ізотіоціанатів (**3.26**, **3.27**) спостерігається характерна інтенсивна смуга поглинання при 2100-2000 cm^{-1} , яка є результатом валентних коливань $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ групи [136].

При аналізі ІЧ спектрів одержаних карбамідних та тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.21**, **3.22**) та (**3.23**, **3.24**), (**3.28 а-д**, **3.29 а-д**) спостерігаються смуги поглинання характерні для $-\text{NH}-$ групи амінокислотного залишку в ділянці 3350-3280 cm^{-1} . Алкільні $-\text{CH}$ гурпи лінійних та циклічних амінних компонентів проявляються в межах 2930-2820 cm^{-1} . В ІЧ спектрах тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.23**, **3.24**), (**3.28 а-д**, **3.29 а-д**) група $\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{N}$ проявляється в межах 1430-1130 cm^{-1} [195]. В ІЧ спектрах смуги поглинання характерні для груп $-\text{CH}_3$ та $-\text{CH}$ лінійних та циклічних амінних ланок проявляються при 2860-2885 cm^{-1} та 2940-2915 cm^{-1} , а смуги поглинання в області 701-690 cm^{-1} відповідають коливанням $=\text{CH}-$ груп похідних бензену [197].

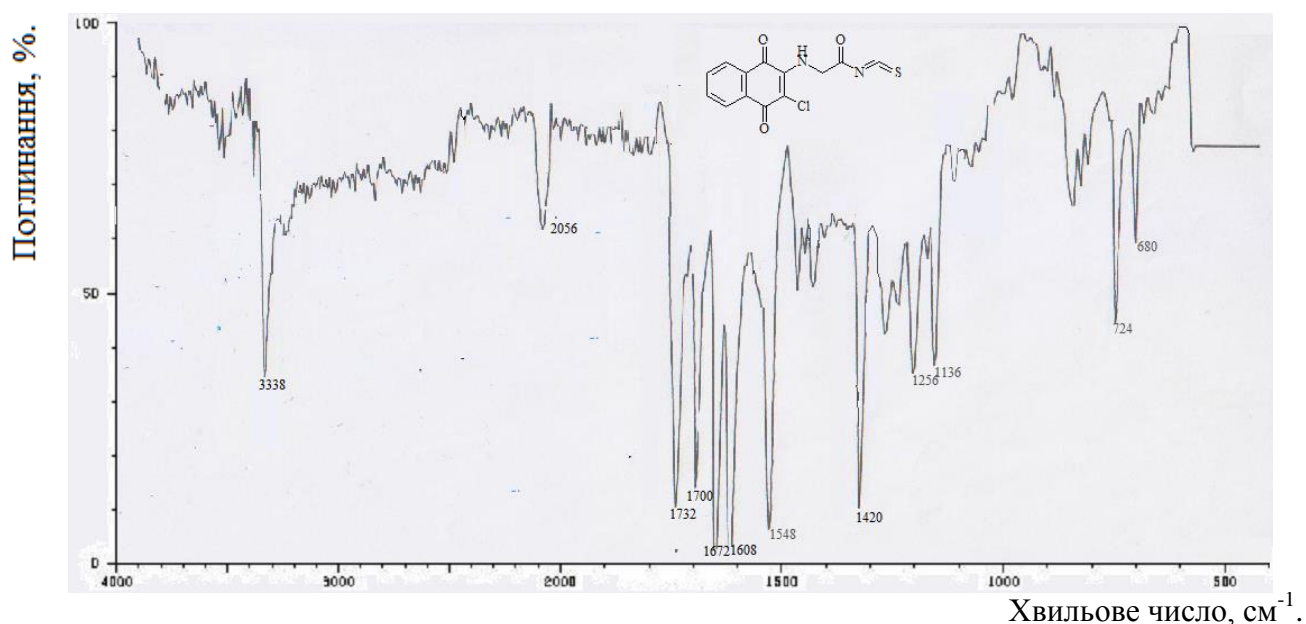


Рис. 14. ІЧ спектр (3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтоленіл-2-аміно)-ацетил ізотіоціанату (**3.26**).

У ^1H ЯМР спектрах карбамідних та тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.21**, **3.22**) та (**3.23**, **3.24**), (**3.28 а-д**, **3.29 а-д**) присутні сигнали протонів бензольного кільця 1,4-нафтохінону в межах 8.00-7.50 м.ч. у вигляді дублету та мультиплету. Протони вторинних аміногруп проявляються в ділянці 7.10-6.80 м.ч., а протони груп $-\text{CH}_2-$ амінокислотних та амінних ланок відображаються в діапазоні від 4.41 до 2.60 м.ч., а протони металних груп в межах 1.2-0.8 м.ч. відповідно [202] (Див. додаток Г, стор. 192-194).

Дані елементного аналізу ^1H ЯМР та ІЧ спектроскопій синтезованих сполук наведено у таблицях 17-21, сторінки 85-88.

3.6. Висновки.

В ході проведеної роботи нами було розроблено новий метод синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**), за яким сполуки (**2.1-2.3**) були одержані із хорошими виходами, а перебіг сторонніх реакцій було зведено до мінімуму. Також вдосконалено метод синтезу калієвих солей 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**3.9-3.11**), в результаті чого збільшено виходи цільових продуктів та скорочено реакційний час.

Запропоновано препаративно зручний, універсальний метод одержання хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.12-3.14**) із високими виходами.

Нами вперше здійснено синтез α - (**2.4**) та γ -лактамних (**2.5**) похідних шляхом внутрішньомолекулярного та міжмолекулярного N-ацилювання хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (**3.12-3.14**).

Цілеспрямованим синтезом із використанням новорозроблених методів і стандартних методик, вперше отримано потенційно біологічно активні лактамі, амідні, карбамідні та тіокарбамідні похідні основи 2-амінокислотозаміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону.

3.7. Опис експериментів.

3.7.1. Загальна методика синтезу 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (2.1-2.3).

До 5г (0,022 моль) ДХНХ (1.62) розчиненого в 50 мл ДМСО приливали розчин відповідної (0,022 моль) амінокислоти (3.1-3.3), розчиненої в 5-10 мл дистильованої води. Реакцію проводили при перемішуванні із нагріванням при 70°C впродовж 1 год. Після чого до реакційної суміші приливали 500 мл дистильованої води та додавали 3 г (0,022 моль) карбонату калію. Осад, що випав, відфільтровували і утилізували, а фільтрат, водний розчин солі амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону, осаджували 10% розчином хлоридної кислоти, фільтрували, промивали дистильованою водою та сушили.

Одержували кристали оранжевого та червоного кольору.

Виходи дивитись в таблиці 7.

3.7.2. Загальна методика синтезу калієвих солей 2-R-3-хлор-1,4-нафтохінону (3.9-3.11).

До 5 г (0,022 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (1.62) розчиненого в 50 мл хлороформу приливали 5-10 мл, попередньо приготовленого, розчину (0,022 моль) амінокислоти (3.1-3.3) та 3 г (0,022 моль) карбонату калію в абсолютно сухому метанолі. Реакцію проводили при перемішуванні із нагріванням (70°C) впродовж 20 хв. Осад, що випав, відфільтровували і промивали гарячим хлороформом та метанолом, після чого сушили.

Одержували кристали оранжевого та червоного кольору.

Виходи дивитись на сторінці 61.

3.7.3. Загальна методика синтезу хлорангідридів 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (3.12-3.14).

Методика синтезу 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлориду (3.14).

Методика I: до суспензії 1г (0,0034 моль) 3-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти (**2.3**) в 20 мл сухого метилену хлористого додавали (0,0068 моль) 0,38 мл оксаліл хлориду (**3.15**), реакцію проводили при кип'ятінні із використанням хлор-кальцієвої трубки. Реакційний час складав – 1 год. Після чого розчинник та леткі компоненти реакції видаляли у вакуумі.

Одержували кристали оранджевого кольору.

Виходи дивитись на сторінці 63, схема 3.7.

Методика II: до суспензії 1г (0,0030 моль) калій-4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідроонафталеніл-2)аміно]бутаноату (**3.11**) в 20 мл сухого метилену хлористого додавали (0,0060 моль) 0,43 мл тіонілхлориду (**1.44**). Реакцію проводили при кип'ятінні із використанням хлор-кальцієвої трубки. Реакційний час складав – 1.5 год. Після завершення взаємодії відфільтровували KCl, а розчинник та оксаліл хлорид видаляли з фільтрату у вакуумі.

Одержували кристали оранжевого кольору.

Виходи дивитись на сторінці 63, схема 3.8.

3.7.4. Методика синтезу 1,4-біс(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)піперазин-2,5-діону (**2.4**).

До суспензії 1 г (0,0038 моль) 3-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно] оцтової кислоти (**2.1**) в 20 мл сухого толуолу приливали (0,015 моль) 1,1 мл тіонілхлориду (**1.44**). Реакцію проводили при нагріванні (40°C) із використанням хлор-кальцієвої трубки. Реакційний час складав – 1.5 год. Після чого до реакційної суміші додавали 2 кр. піридину та кип'ятили впродовж 5 год. Після завершення реакції, осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю дистильованої води та сушили. Одержували кристали темно-коричневого кольору. Вихід 42% (Див. табл. 9).

3.7.5. Методика синтезу 2-(2-оксопіролідоніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.5**).

До суспензії (0,0034 моль) 3-[3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти (**2.3**) в 20 мл сухого хлороформі додавали (0,01 моль) 0,73 мл тіонілхлориду (**1.44**). Реакцію проводили при нагріванні (40°C) із використанням хлор-кальцієвої трубки. Реакційний час складав – 1.5 год. Після чого реакційну суміш кип'ятили впродовж 0,5 год. По завершенні реакції хлороформ, тіонілхлорид та хлоргідрат видаляли в вакуумі, а сухий залишок промивали дистильованою водою та сушили. Одержували кристали темно-жовтого кольору. Вихід 93% (Див. табл. 9).

3.7.6. Загальна методика синтезу амідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.18-3.20 а-д**).

Синтез 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]-N,N-диетил-бутанаміду (**3.20 в**).

1г (0,0032 моль) 4-[(3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлориду (**3.14**) розчиняли в 30 мл сухого бензолу та прикапували (0,0064 моль) 0,67 мл диетиламіну (**3.17 в**). Взаємодію проводили без нагрівання впродовж 20 хв. По завершенні реакції відфільтровували хлорводневу сіль аміну. Продукти відділяли видаленням розчинника і промивали гексаном. Одержували кристали червоного кольору.

Виходи дивитись в таблицях 11, 13, 15.

3.7.7. Загальна методика синтезу амідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.18-3.20 е-ж**).

Синтез 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]-N-(піперидиніл-2) бутанаміду (**3.20 е**).

1г (0,0032 моль) 4-[(3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутаноїл хлориду (**3.14**) розчиняли в 30 мл сухого ацетону із (0,0025 моль) 0,24 г 2-амінопіридину (**3.17 е**). В якості каталізатора використовували піридин. Взаємодію проводили при нагріві (40°C) впродовж 2 год. Після завершення взаємодії розчинник упарювали, а продукти висаджували з 2% водного розчину

карбонату калію. Перекристалізували з петролейного етеру. Одержували кристали темно-червоного кольору.

Виходи дивитись в таблицях 11, 13, 15.

3.7.8. Загальна методика синтезу біскарбамідних похідних 1,4-нафтохінонів (3.21, 3.22)

Синтез N,N-біскарбамоїл-3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанаміду (3.22)

До 1 г (0,0036 моль) 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанол хлориду (3.13) розчиненого в 30 мл сухого ацетону додавали 0,1 г (0,0018 моль) сечовини. Взаємодію проводили впродовж 2 год при кип`ятінні. Після завершення взаємодії відфільтровували продукт (3.22), промивали водою та сушили. Одержували кристали жовтого кольору.

Виходи дивитись в таблиці 17.

3.7.9. Загальна методика синтезу тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінонів (3.23, 3.24).

Синтез N-карбамотіол-3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанаміду (3.24)

До 1 г (0,0036 моль) 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанол хлориду (3.13) розчиненого в 30 мл сухого ацетону додавали 0,54 г (0,0072 моль) тіосечовини та 0,1 мл піридину. Взаємодію проводили впродовж 3 год при кип`ятінні. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували та відфільтрували кристали не проредагованого тіокарбаміду. Фільтрат упарювали, а сухий залишок (3.24) викристалізували з дистильованої води. Одержували кристали червоного кольору.

Виходи дивитись в таблиці 17.

3.7.10. Загальна методика синтезу заміщених тіокарбамідів 1,4-нафтохінонів (3.28 а-д, 3.29 а-д)

До 1 г (0,0035 моль) 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно] пропаноїл хлориду (**3.13**) розчиненого в 30 мл сухого ацетону додавали 0,34г (0,0035 моль) роданіду калію (**3.25**). Реакційну суміш кип`ятили впродовж 3 год. Після завершення взаємодії реакційну суміш охолоджували і відфільтровували хлорид калію, до фільтрату прикапували (0,0031 моль) відповідного аміну (**3.17 а-д**). Через 1 год перемішування упарювали розчиник, а сухий залишок промивали 50% спиртовим розчином і сушили. Одержували кристали коричневого кольору.

Виходи дивитись в таблиці 19.

Таблиця 7

Виходи, дані елементного аналізу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів (2.1-2.3)

| № сп. | Вихід, % | Елементний аналіз | | | | | | | | Брутто формула |
|-------|----------|-------------------|------|------|-------|-------------|------|------|-------|--|
| | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | C | H | N | Cl | C | H | N | Cl | |
| 2.1 | 57 | 54.22 | 3.09 | 5.35 | 13.29 | 54.26 | 3.04 | 5.27 | 13.35 | C ₁₂ H ₈ NO ₄ Cl |
| 2.2 | 60 | 55.78 | 3.59 | 5.11 | 12.69 | 55.83 | 3.60 | 5.01 | 12.68 | C ₁₃ H ₁₀ NO ₄ Cl |
| 2.3 | 64 | 57.28 | 4.19 | 4.88 | 12.09 | 57.25 | 4.12 | 4.77 | 12.07 | C ₁₄ H ₁₂ NO ₄ Cl |

Таблиця 8

Спектральні дані та температура плавлення амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів (2.1-2.3)

| №сп. | T _{пл} , °C | ¹ H ЯМР δ, м.ч. | ІЧ, см ⁻¹ |
|------|----------------------|--|--|
| 2.1 | 140 | 12.90 (1H, уш.с., CH, COOH); 7.98 – 7.96 (2H, д., CH, Ar); 7.82-7.74 (2H, м., CH, Ar); 7.52 (1H, с., NH), 4.41 – 4,38 (2H, д., α-CH ₂). | 3344, 1720, 1672, 1592, 1564, 1420, 1248, 1108, 840, 720, 680 |
| 2.2 | 153 | 12.42 (1H, уш.с., CH, COOH); 7.98 – 7.96 (2H, д., CH, Ar); 7.83 – 7.72 (3H, м., CH, Ar), 7.39 (1H, с., NH), 3.98 – 3.91 (2H, кв., β-CH ₂), 2.64 – 2.62 (2H, т., α-CH ₂). | 3336, 1728, 1680, 1600, 1568, 1512, 1340; 1288, 1180, 1140, 724, 680 |
| 2.3 | 164 | 12.12 (1H, уш.с., CH, COOH); 7.98 – 7.94 (2H, д., CH, Ar); 7.82 – 7.74 (2H, м., CH, Ar), 7.57 (1H, с., NH), 3.78 – 3.71 (2H, кв., γ-CH ₂), 2.32 – 2.27 (2H, т., α-CH ₂), 1.86 – 1.81 (2H, м., β-CH ₂). | 3288, 1712, 1680, 1600, 1552, 1504, 1344, 1296, 1200, 728, 680 |

Таблиця 9

Виходи, дані елементного аналізу лактамних похідних 1,4-нафтохінону (2.4-2.5)

| №сп | Вихід, % | Елементний аналіз | | | | | | | | Брутто формула |
|-----|----------|-------------------|------|------|-------|-------------|------|------|-------|--------------------------|
| | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | С | Н | N | Cl | С | Н | N | Cl | |
| 2.4 | 42 | 58.17 | 2.43 | 5.79 | 14.31 | 58.20 | 2.44 | 5.66 | 14.32 | $C_{24}H_{12}N_2O_6Cl_2$ |
| 2.5 | 93 | 60.95 | 3.59 | 5.16 | 12.90 | 60.99 | 3.66 | 5.08 | 12.86 | $C_{14}H_{10}NO_3Cl$ |

Таблиця 10

Спектральні дані та температура плавлення лактамних похідних 1,4-нафтохінону (2.4-2.5)

| № сп. | $T_{пл}, ^\circ C$ | 1H ЯМР δ , м.ч. | ІЧ, cm^{-1} |
|-------|--------------------|---|--|
| 2.4 | 163-166 | 8.02 – 8.00 (4H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.79 (4H, м., CH, Ar), 4.40 – 4.38 (4H, д., CH ₂). | 1808, 1768, 1744, 1696, 1680, 1632, 1616, 1568, 1512, 1472, 1416, 1388, 720, 680 |
| 2.5 | 155-157 | 7.96 – 7.94 (2H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.70 (2H, м., CH, Ar), 3.47 – 3.42 (2H, т., 1-CH ₂), 2.41 – 2.36 (2H, т., 3-CH ₂), 2.16 – 2.06 (2H, м., 2-CH ₂). | 1712, 1672, 1660, 1600, 1552, 1400, 1328, 1268, 1144, 872, 720, 680 |

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу амідних похідних 1,4-нафтохінону (3.18 а-ж)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|--------|-------------|----------------------|----------------------|------|-------|-------|-------------|------|-------|-------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | Cl | C | H | N | Cl | |
| 3.18 а | 69 | 151-154 | 57.54 | 4.39 | 8.42 | 10.66 | 57.41 | 4.52 | 8.37 | 10.59 | C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ |
| 3.18 б | 53 | 108-110 | 61.24 | 5.22 | 8.48 | 10.69 | 61.36 | 5.15 | 8.42 | 10.65 | C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |
| 3.18 в | 59 | 89-92 | 59.85 | 5.38 | 8.77 | 11.13 | 59.91 | 5.34 | 8.73 | 11.05 | C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |
| 3.18 г | 71 | 133-136 | 59.94 | 5.39 | 8.78 | 11.01 | 59,91 | 5.34 | 8.73 | 11.05 | C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |
| 3.18 д | 58 | 147-150 | 63.38 | 3.90 | 8.27 | 10.37 | 63.44 | 3.85 | 8.22 | 10.40 | C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ |
| 3.18 е | 58 | 129-132 | 59.72 | 3.57 | 12.41 | 10.28 | 59.75 | 3.54 | 12.30 | 10.37 | C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ |
| 3.18 є | 52 | 154-157 | 67.65 | 7.19 | 7.23 | 9.00 | 67.61 | 3.87 | 7.17 | 9.07 | C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ |
| 3.18 ж | 57 | 158-160 | 69.38 | 6.68 | 6.84 | 8.55 | 69.49 | 3.64 | 6.75 | 8.55 | C ₂₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ |

Спектральні дані амідних похідних 1,4-нафтохінону (3.18 а-ж)

| № сп. | ¹ H ЯМР δ, м.ч. | ГЧ, см ⁻¹ |
|--------|---|---|
| 3.18 а | 8.00 - 7.98 (2H, д., CH, Ar), 7.84 - 7.79 (2H, м., CH, Ar), 7.12 (1H, с., NH), 4.45 - 4.39 (2H, д., 1-CH ₂), 3.95 - 3.90 (4H, т., 3, 5-CH ₂), 3.20 - 3.14 (4H, т., 2, 6-CH ₂). | 3328, 2985, 2850, 1690, 1659, 1608, 1596, 1558, 1336, 1296, 1136, 820, 728, 680, 554. |
| 3.18 б | 8.04 - 8.00 (2H, д., CH, Ar), 7.80 - 7.74 (2H, м., CH, Ar), 7.04 (1H, с., NH), 4.41 - 4.39 (2H, д., 1-CH ₂), 2.88 - 2.84 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.68 - 2.65 (2H, т., 2-CH ₂), 1.64 - 1.57 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3328, 2938, 2856, 1690, 1636, 1600, 1576, 1508, 1456, 1328, 1296, 1136, 825, 720, 680, 545. |
| 3.18 в | 8.02 - 7.97 (2H, д., CH, Ar), 7.89 - 7.78 (2H, м., CH, Ar), 7.68 (1H, с., NH), 3.48 - 3.45 (2H, д., 1-CH ₂), 3.55 - 3.43 (4H, м., -CH ₂), 2.63 - 2.56 (2H, т., 2-CH ₂), 1.09 - 1.00 (6H, м., -CH ₃). | 3412, 2936, 2856, 1748, 1690, 1632, 1600, 1568, 1526, 1296, 1136, 824, 720, 680. |
| 3.18 г | 8.01 - 7.99 (2H, д., CH, Ar), 7.85 - 7.77 (2H, м., CH, Ar), 7.56 (1H, с., NH), 7.43 (1H, с., NH), 3.44 - 3.41 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.58 - 3.49 (2H, кв., 3-CH ₂), 2.06 - 1.95 (4H, м., 4-CH ₂), 1.45 - 1.37 (2H, м., 5-CH ₂), 1.00 - 0.93 (3H, т., CH ₃). | 3330, 2920, 2865, 1690, 1600, 1580, 1456, 1344, 1088, 824, 728, 680. |
| 3.18 д | 9.24 (1H, с., NH), 8.07 - 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.89-7.76 (2H, м., CH, Ar), 7.50 (1H, с., NH), 7.35 - 7.29 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.25 - 7.20 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.13 - 7.10 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 4.44 - 4.41 (2H, д., 1-CH ₂). | 3312, 3080, 1756, 1690, 1640, 1592, 1504, 1344, 1288, 728, 680. |
| 3.18 е | 8.07 - 8.05 (1H, д., 6-CH, Ar), 7.99 - 7.96 (2H, м., CH, Ar), 7.90 - 7.77 (2H, м., CH, Ar), 7.65 (1H, с., NH), 7.55 (1H, с., NH), 7.35 - 7.27 (1H, т., 5-CH, Ar), 7.13 - 7.10 (1H, д., 3-CH, Ar), 7.00 - 6.90 (1H, т., 4-CH, Ar), 4.44 - 4.41 (2H, д., 1-CH ₂). | 3450, 3308, 1725, 1690, 1640, 1600, 1580, 1568, 1296, 1029, 824, 733, 720, 680. |
| 3.18 є | 8.00 - 7.97 (4H, д., 8-CH, Ar), 7.88 - 7.85 (1H, д., 4-CH, Ar), 7.78 - 7.66 (4H, м., 6, 7-CH, Ar), 7.65 - 7.58 (1H, д., 2-CH, Ar), 7.33 (1H, с., NH), 7.41 - 7.30 (1H, т., 3-CH, Ar), 7.20 (1H, с., NH), 3.45 - 3.42 (2H, д., 1-CH ₂). | 3305, 3004, 1716, 1690, 1635, 1604, 1586, 1568, 1520, 1488, 1135, 824, 733, 720, 680, 550. |
| 3.18 ж | 8.12 - 8.08 (4H, д., 1, 4, 5, 8-CH, Ar), 8.03 - 7.99 (2H, д., CH, Ar), 7.72 - 7.64 (2H, м., CH, Ar), 7.60 - 7.53 (4H, т., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.16 (1H, с., NH), 3.40 - 3.38 (2H, д., 1-CH ₂). | 3333, 3079, 3009, 1729, 1680, 1600, 1572, 1452, 1176, 733, 728, 680. |

Таблиця 13

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу амідних похідних 1,4-нафтохінону (3.19 а-ж)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|--------|-------------|----------------------|----------------------|------|-------|-------|-------------|------|-------|-------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | Cl | C | H | N | Cl | |
| 3.19 а | 72 | 134-137 | 58.33 | 4.94 | 8.10 | 10.11 | 58.54 | 4.91 | 8.03 | 10.16 | C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ |
| 3.19 б | 64 | 98-100 | 62.45 | 5.28 | 8.13 | 10.18 | 62.34 | 5.52 | 8.08 | 10.22 | C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ |
| 3.19 в | 57 | 68-70 | 60.98 | 5.68 | 8.43 | 10.53 | 60.99 | 5.72 | 8.37 | 10.59 | C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ |
| 3.19 г | 71 | 117-120 | 61.22 | 5.68 | 8.44 | 10.55 | 60.99 | 5.72 | 8.37 | 10.59 | C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ |
| 3.19 д | 65 | 132-134 | 64.36 | 4.31 | 7.95 | 9.78 | 64.32 | 4.26 | 7.90 | 9.99 | C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ |
| 3.19 е | 63 | 138-140 | 60.75 | 3.89 | 11.86 | 9.86 | 60.77 | 3.97 | 11.81 | 9.96 | C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ |
| 3.19 є | 66 | 158-160 | 68.29 | 4.30 | 6.99 | 8.82 | 68.24 | 4.23 | 6.92 | 8.76 | C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |
| 3.19 ж | 54 | 154-157 | 70.04 | 4.01 | 8.33 | 6.40 | 70.01 | 4.06 | 8.27 | 6.35 | C ₂₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |

Спектральні дані амідних похідних 1,4-нафтохінону (3.19 а-ж)

| № сп. | ^1H ЯМР δ , м.ч. | ν , cm^{-1} |
|--------|---|---|
| 3.19 а | 8.00 – 7.98 (2H, д., CH, Ar), 7.74 – 7.58 (2H, м., CH, Ar), 7.04 (1H, с., NH), 4.15 – 4.09 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.95 – 3.90 (4H, т., 3, 5-CH ₂), 3.17 – 3.10 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.64 – 2.56 (2H, т., 2-CH ₂). | 3280, 2984, 2856, 1680, 1640, 1604, 1576, 1448, 1336, 1296, 1248, 1136, 1104, 824, 728, 680, 552. |
| 3.19 б | 8.06 – 8.00 (2H, д., CH, Ar), 7.78 – 7.64 (2H, м., CH, Ar), 7.09 (1H, с., NH), 4.28 – 4.21 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.88 – 2.80 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.68 – 2.62 (2H, т., 2-CH ₂), 1.64 – 1.57 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3336, 2936, 2856, 1680, 1636, 1608, 1576, 1508, 1452, 1328, 1296, 1252, 1224, 1136, 1016, 816, 720, 680, 546. |
| 3.19 в | 8.00 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.89 – 7.79 (2H, м., CH, Ar), 7.56 (1H, с., NH), 3.98 – 3.91 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.55 – 3.43 (4H, м., -CH ₂), 2.61 – 2.54 (2H, т., 2-CH ₂), 1.16 – 1.09 (6H, м., -CH ₃). | 3459, 3412, 2940, 2856, 1728, 1680, 1632, 1600, 1568, 1528, 1323, 1296, 1136, 828, 724, 680. |
| 3.19 г | 8.02 – 7.99 (2H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.76 (2H, м., CH, Ar), 7.63 (1H, с., NH), 7.53 (1H, с., NH), 3.98 – 3.91 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.58 – 3.49 (2H, кв., 4-CH ₂), 2.63 – 2.56 (2H, т., 2-CH ₂), 2.01 – 1.94 (4H, м., 5-CH ₂), 1.45 – 1.37 (2H, м., 6-CH ₂), 1.00 – 0.93 (3H, т., CH ₃). | 3430, 3336, 2948, 2854, 1690, 1600, 1580, 1456, 1344, 1088, 824, 728, 680. |
| 3.19 д | 9.39 (1H, с., NH), 8.00 – 7.94 (2H, д.д., CH, Ar), 7.86-7.73 (2H, м., CH, Ar), 7.42 (1H, с., NH), 7.30 – 7.20 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.16 – 7.07 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.13 – 7.10 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 3.87 – 3.75 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.34 – 2.25 (2H, т., 2-CH ₂). | 3272, 3050, 1752, 1680, 1592, 1504, 1344, 1288, 728, 703, 680. |
| 3.19 е | 8.07 – 8.05 (1H, д., 6-CH, Ar), 7.98 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.94 – 7.86 (2H, м., CH, Ar), 7.68 (1H, с., NH), 7.55 (1H, с., NH), 7.33 – 7.25 (1H, т., 5-CH, Ar), 7.21 – 7.18 (1H, д., 3-CH, Ar), 7.11 – 7.04 (1H, т., 4-CH, Ar), 3.88 – 3.76 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.33 – 2.25 (2H, т., 2-CH ₂). | 3448, 3288, 1710, 1689, 1635, 1610, 1580, 1568, 1526, 1440, 1336, 1296, 1136, 1029, 824, 735, 724, 699, 680. |
| 3.19 є | 8.00 – 7.97 (4H, д., 8-CH, Ar), 7.85 – 7.83 (1H, д., 4-CH, Ar), 7.78 – 7.65 (4H, м., 6, 7-CH, Ar), 7.63 – 7.56 (1H, д., 2-CH, Ar), 7.53 (1H, с., NH), 7.41 – 7.30 (1H, т., 3-CH, Ar), 7.25 (1H, с., NH), 3.95 – 3.87 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.38 – 2.27 (2H, т., 2-CH ₂). | 3405, 3304, 1723, 1690, 1640, 1600, 1586, 1568, 1520, 1488, 1250, 1135, 1029, 824, 733, 720, 680. |
| 3.19 ж | 8.16 – 8.05 (4H, м., 1, 4, 5, 8-CH, Ar), 8.05 – 7.99 (2H, д., CH, Ar), 7.70 – 7.60 (2H, м., CH, Ar), 7.57 – 7.43 (4H, т., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.03 (1H, с., NH), 3.90 – 3.83 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.35 – 2.29 (2H, т., 2-CH ₂). | 3308, 3088, 3004, 1735, 1680, 1600, 1572, 1452, 1176, 1088, 752, 724, 680, 650. |

Таблиця 15

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу амідних похідних 1,4-нафтохінону (3.20 а-ж)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|--------|-------------|----------------------|----------------------|------|-------|-------|-------------|------|-------|-------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | Cl | C | H | N | Cl | |
| 3.20 а | 73 | 120-122 | 59.22 | 4.89 | 7.80 | 9.57 | 59.59 | 5.28 | 7.72 | 9.77 | C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₄ |
| 3.20 б | 67 | 81-82 | 63.35 | 5.64 | 7.80 | 9.76 | 63.24 | 5.87 | 7.76 | 9.83 | C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ |
| 3.20 в | 68 | 74-75 | 61.98 | 6.08 | 8.12 | 10.14 | 61.99 | 6.07 | 8.03 | 10.16 | C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ |
| 3.20 г | 69 | 109-110 | 61.94 | 6.13 | 8.10 | 9.92 | 61.98 | 6.07 | 8.03 | 10.16 | C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ |
| 3.20 д | 72 | 116-118 | 65.43 | 4.68 | 7.77 | 9.72 | 65.13 | 4.65 | 7.60 | 9.61 | C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |
| 3.20 е | 56 | 132-134 | 61.86 | 4.53 | 11.44 | 9.91 | 61.71 | 4.36 | 11.36 | 9.59 | C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ |
| 3.20 є | 53 | 142-145 | 68.76 | 4.43 | 6.77 | 8.35 | 68.82 | 4.57 | 6.69 | 8.46 | C ₂₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ |
| 3.20 ж | 51 | 165-167 | 70.49 | 4.38 | 6.37 | 7.98 | 70.51 | 4.32 | 6.32 | 8.00 | C ₂₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ |

Спектральні дані амідних похідних 1,4-нафтохінону (3.20 а-ж)

| № сп. | ^1H ЯМР δ , м.ч. | ГЧ, cm^{-1} |
|--------|--|--|
| 3.20 а | 8.03 – 7.99 (2H, д., CH, Ar), 7.78 – 7.68 (2H, м., CH, Ar), 7.22 (1H, с., NH), 4.22 – 4.15 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.89 – 3.96 (4H, т., 3, 5-CH ₂), 3.19 – 3.11 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.34 – 2.20 (2H, т., 2-CH ₂), 2.35 – 2.22 (2H, т., 3-CH ₂), 1.85 – 1.78 (4H, м., 2-CH ₂). | 3424, 2864, 2312, 1704, 1676, 1632, 1592, 1564, 1416, 1336, 1256, 1112, 984, 964, 728, 680, 552. |
| 3.20 б | 8.05 – 8.00 (2H, д., CH, Ar), 7.79 – 7.63 (2H, м., CH, Ar), 7.10 (1H, с., NH), 4.20 – 4.31 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.85 – 2.78 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.35 – 2.27 (2H, т., 3-CH ₂), 1.89 – 1.80 (4H, м., 2-CH ₂), 1.65 – 1.54 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3308, 2936, 2836, 1734, 1680, 1640, 1600, 1456, 1336, 1256, 728, 680, 544. |
| 3.20 в | 8.00 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.87 – 7.72 (2H, м., CH, Ar), 7.39 (1H, с., NH), 3.90 – 3.84 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.30 – 3.25 (4H, м., -CH ₂), 2.33 – 2.22 (2H, т., 3-CH ₂), 1.78 – 1.69 (2H, м., 2-CH ₂), 1.19 – 1.10 (3H, т., -CH ₃), 1.08 – 0.99 (3H, т., -CH ₃) | 3410, 3336, 2925, 2856, 1738, 1682, 1633, 1609, 1568, 1520, 1444, 1328, 1296, 1136, 1029, 824, 720, 680. |
| 3.20 г | 8.00 – 8.98 (2H, д., CH, Ar), 7.84 – 7.66 (2H, м., CH, Ar), 7.52 (1H, с., NH), 7.41 (1H, с., NH), 3.90 – 3.84 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.52 – 3.41 (2H, кв., 5-CH ₂), 2.33 – 2.26 (2H, т., 3-CH ₂), 1.87 – 1.80 (4H, м., 2, 6-CH ₂), 1.30 – 1.22 (2H, м., 7-CH ₂), 0.92 – 0.80 (3H, т., CH ₃). | 3280, 3276, 2933, 2864, 1696, 1608, 1576, 1456, 1340, 1296, 1088, 824, 728, 680. |
| 3.20 д | 9.39 (1H, с., NH), 8.00 – 7.94 (2H, д.д., CH, Ar), 7.86 – 7.73 (2H, м., CH, Ar), 7.42 (1H, с., NH), 7.30 – 7.20 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.16 – 7.07 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.13 – 7.10 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 3.87 – 3.79 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.34 – 2.25 (2H, т., 3-CH ₂), 1.80 – 1.71 (2H, м., 2-CH ₂). | 3272, 3050, 1752, 1680, 1592, 1504, 1344, 1288, 728, 689, 680. |
| 3.20 е | 8.09 – 8.05 (1H, д., 6-CH, Ar), 7.99 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.90 – 7.81 (2H, м., CH, Ar), 7.55 (1H, с., NH), 7.43 (1H, с., NH), 7.38 – 7.29 (1H, т., 5-CH, Ar), 7.17 – 7.10 (1H, д., 3-CH, Ar), 7.02 – 6.99 (1H, т., 4-CH, Ar), 3.74 – 3.65 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.30 – 2.21 (2H, т., 3-CH ₂), 1.88 – 1.79 (2H, м., 2-CH ₂). | 3336, 3198, 1718, 1690, 1640, 1610, 1580, 1568, 1520, 1446, 1329, 1296, 1255, 1136, 1029, 824, 738, 728, 702, 680. |
| 3.20 є | 8.05 – 7.92 (4H, д., 8-CH, Ar), 7.75 – 7.73 (1H, д., 4-CH, Ar), 7.68 – 7.52 (4H, м., 6, 7-CH, Ar), 7.48 – 7.46 (1H, д., 2-CH, Ar), 7.41 – 7.35 (1H, т., 3-CH, Ar), 7.50 (1H, с., NH), 7.39 (1H, с., NH), 3.93 – 3.87 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.35 – 2.28 (2H, т., 3-CH ₂), 1.86 – 1.79 (2H, м., 2-CH ₂). | 3425, 3304, 1720, 1690, 1640, 1610, 1586, 1568, 1480, 1350, 1280, 1258, 1136, 1029, 824, 733, 728, 703, 680. |
| 3.20 ж | 8.10 – 8.05 (4H, д., 1, 4, 5, 8-CH, Ar), 8.03 – 7.95 (2H, д., CH, Ar), 7.70 – 7.60 (2H, м., CH, Ar), 7.41 – 7.33 (4H, т., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 6.85 (1H, с., NH), 3.90 – 3.78 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.35 – 2.27 (2H, т., 3-CH ₂), 1.85 – 1.77 (2H, м., 2-CH ₂). | 3305, 3080, 3008, 1735, 1680, 1600, 1572, 1452, 1232, 1176, 1088, 752, 724, 695, 680. |

Таблиця 17

**Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу карбамідних та тіокарбамідних похідних
1,4-нафтохінону (3.21-3.24)**

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | | | Брутто формула |
|-------|-------------|----------------------|----------------------|------|-------|-------|------|-------------|------|-------|-------|-----|---|
| | | | Знайдено | | | | | Розраховано | | | | | |
| | | | C | H | N | Cl | S | C | H | N | Cl | S | |
| 3.21 | 60 | 152-153 | 54.38 | 3.00 | 10.20 | 12.75 | - | 54.07 | 2.90 | 10.09 | 12.77 | - | C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₇ |
| 3.22 | 78 | 98-101 | 48.33 | 3.10 | 13.02 | 10.84 | 9.88 | 48.23 | 3.11 | 12.98 | 10.98 | 9.9 | C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.23 | 55 | 175-177 | 55.99 | 3.42 | 9.83 | 12.10 | - | 55.59 | 3.46 | 9.60 | 12.15 | - | C ₂₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₇ |
| 3.24 | 71 | 92-94 | 49.54 | 5.59 | 12.56 | 10.63 | 9.5 | 49.78 | 3.58 | 12.44 | 10.50 | 9.4 | C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S |

Таблиця 18

Спектральні дані карбамідних та тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону (3.21-3.24)

| № сп. | ¹ H ЯМР δ, м.ч. | ІЧ, см ⁻¹ |
|-------|---|--|
| 3.21 | 8.03 – 7.97 (4H, д., CH, Ar), 7.84 – 7.74 (4H, м., CH, Ar), 7.50 (2H, с., NH), 7.26 (2H, с., NH), 4.51 – 4.49 (4H, д., CH ₂). | 3356, 3377, 3293, 1692, 1678, 1640, 1600, 1576, 1468, 1296, 1096, 728, 680 |
| 3.22 | 8.00 – 7.98 (2H, д., CH, Ar), 7.89 – 7.78 (2H, м., CH, Ar), 7.35 (1H, с., NH), 7.04 (1H, с., NH), 6.83 (2H, с., NH ₂), 4.12 – 4.10 (2H, д., CH ₂). | 3344, 3323, 3294, 1756, 1750, 1680, 1600, 1568, 1520, 1336, 1296, 1082, 720, 680. |
| 3.23 | 8.00 – 7.95 (4H, д., CH, Ar), 7.81 – 7.70 (4H, м., CH, Ar), 7.62 (2H, с., NH), 7.08 (2H, с., NH), 4.03 – 3.95 (4H, кв., 1-CH ₂), 2.66 – 2.59 (4H, т., 2-CH ₂). | 3408, 3384, 3272, 1692, 1664, 1640, 1608, 1576, 1488, 1296, 1200, 1096, 728, 680 |
| 3.24 | 7.99 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 7.40 (1H, с., NH), 7.24 (1H, с., NH), 6.78 (2H, с., NH ₂), 4.01 – 3.95 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.70 – 2.66 (2H, т., 2-CH ₂). | 3296, 3288, 3280, 1760, 1752, 1676, 1600, 1568, 1520, 1336, 1296, 1140, 1080, 792, 720, 680. |

Таблиця 19

**Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу заміщених тіокарбамідних похідних
1,4-нафтохінону (3.28-3.29 а-д)**

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | | | Брутто формула |
|--------|-------------|----------------------|----------------------|------|-------|------|------|-------------|------|-------|------|------|---|
| | | | Знайдено | | | | | Розраховано | | | | | |
| | | | C | H | N | Cl | S | C | H | N | Cl | S | |
| 3.28 а | 50 | 145-147 | 51.84 | 4.09 | 10.67 | 9.02 | 8.14 | 51.79 | 4.13 | 10.75 | 9.00 | 8.15 | C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S |
| 3.28 б | 62 | 151-153 | 55.17 | 4.63 | 10.72 | 9.05 | 8.18 | 55.18 | 4.60 | 10.81 | 9.07 | 8.16 | C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.28 в | 45 | 134-138 | 53.75 | 4.78 | 11.06 | 9.33 | 8.44 | 53.79 | 4.75 | 11.11 | 9.34 | 8.46 | C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.28 г | 63 | 157-160 | 53.75 | 4.78 | 11.06 | 9.33 | 8.44 | 53.73 | 4.77 | 11.09 | 9.30 | 8.43 | C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.28 д | 46 | 152-154 | 57.07 | 3.53 | 10.51 | 8.87 | 8.02 | 57.03 | 3.54 | 10.58 | 8.85 | 8.05 | C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.29 а | 50 | 161-164 | 53.01 | 4.45 | 10.30 | 8.69 | 7.86 | 52.98 | 4.41 | 10.36 | 8.68 | 7.88 | C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S |
| 3.29 б | 58 | 148-152 | 56.22 | 4.97 | 10.35 | 8.73 | 7.90 | 56.25 | 4.94 | 10.39 | 8.70 | 7.92 | C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.29 в | 56 | 137-141 | 54.89 | 5.12 | 10.67 | 9.00 | 8.14 | 54.91 | 5.12 | 10.71 | 9.02 | 8.13 | C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.29 г | 55 | 162-164 | 54.89 | 5.12 | 10.67 | 9.00 | 8.14 | 54.88 | 5.10 | 10.69 | 9.03 | 8.16 | C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S |
| 3.29 д | 61 | 165-168 | 58.04 | 3.90 | 10.15 | 8.57 | 7.75 | 58.00 | 3.91 | 10.20 | 8.55 | 7.77 | C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S |

Спектральні дані заміщених тіокарбамідних похідних 1,4-нафтохінону (3.28 а-д)

| № сп. | ^1H ЯМР δ , м.ч. | ІЧ, cm^{-1} |
|--------|--|--|
| 3.28 а | 8,00 – 7,98 (2H, д., CH, Ar), 7,81 – 7,68 (2H, м., CH, Ar), 7,12 (1H, с., NH), 6,58 (2H, с., NH ₂), 4,21 – 4,24 (2H, д., CH ₂), 3,97 – 3,91 (4H, т., 3, 5-CH ₂), 3,14– 3,10 (4H, т., 2, 6-CH ₂). | 3358, 3328, 2955, 2850, 1690, 1608, 1558, 1436, 1296, 1136, 820, 728, 680, 554. |
| 3.28 б | 7,99 – 7,97 (2H, д., CH, Ar), 7,83 – 7,77 (2H, м., CH, Ar), 7,65 (1H, с., NH), 6,59 (1H, с., NH), 4,33 – 4,30 (2H, д., 1-CH ₂), 2,74 – 2,68 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2,62 – 2,58 (2H, т., 2-CH ₂), 1,61 – 1,50 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3352, 3328, 2938, 2856, 1690, 1636, 1600, 1576, 1408, 1328, 1296, 1136, 720, 680, 545. |
| 3.28 в | 8,01 – 7,98 (2H, д., CH, Ar), 7,88 – 7,78 (2H, м., CH, Ar), 7,08 (1H, с., NH), 6,69 (1H, с., NH), 3,33 – 3,31 (2H, д., 1-CH ₂), 3,56 – 3,43 (4H, м., -CH ₂), 2,60 – 2,56 (2H, т., 2-CH ₂), 1,09 – 1,00 (6H, м., -CH ₃). | 3412, 3344, 2913, 2856, 1728, 1690, 1600, 1568, 1426, 1296, 1134, 720, 680. |
| 3.28 г | 8,01 – 7,99 (2H, д., CH, Ar), 7,84 – 7,77 (2H, м., CH, Ar), 7,16 (1H, с., NH), 7,45 (1H, с., NH), 6,72 (1H, с., NH), 3,45 – 3,41 (2H, кв., 1-CH ₂), 3,54 – 3,49 (2H, кв., 3-CH ₂), 2,05 – 1,93 (4H, м., 4-CH ₂), 1,40 – 1,29 (2H, м., 5-CH ₂), 0,99 – 0,93 (3H, т., CH ₃). | 3365, 3344, 3330, 2928, 2863, 1690, 1600, 1580, 1416, 1344, 1088, 728, 680. |
| 3.28 д | 8,00 – 7,97 (2H, д., CH, Ar), 7,89 – 7,78 (2H, м., CH, Ar), 7,10 (1H, с., NH), 7,24 (1H, с., NH), 6,87 (1H, с., NH), 7,33 – 7,29 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7,25 – 7,19 (1H, т., 4-CH, Ar), 7,14 – 7,12 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 4,34 – 4,31 (2H, д., 1-CH ₂). | 3368, 3345, 3312, 3080, 1716, 1690, 1640, 1592, 1404, 1344, 1288, 720, 694, 680. |

Спектральні дані заміщених тіокарбамідів 1,4-нафтохінону (3.29 а-д)

| № сп. | ^1H ЯМР δ , м.ч. | ІЧ, cm^{-1} |
|--------|--|--|
| 3.29 а | 8.00 – 7.98 (2H, д., CH, Ar), 7.74 – 7.58 (2H, м., CH, Ar), 7.04 (1H, с., NH), 6.64 (2H, с., NH ₂), 4.15 – 4.10 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.95 – 3.90 (4H, т., 3, 5-CH ₂), 3.17 – 3.15 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.64 – 2.60 (2H, т., 2-CH ₂). | 3334, 3328, 2945, 1690, 1602, 1556, 1386, 1296, 1136, 1020, 728, 680, 554. |
| 3.29 б | 8.03 – 8.00 (2H, д., CH, Ar), 7.76 – 7.63 (2H, м., CH, Ar), 7.11 (1H, с., NH), 6.48 (1H, с., NH), 4.21 – 4.15 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.82 – 2.74 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.65 – 2.57 (2H, т., 2-CH ₂), 1.60 – 1.51 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3336, 3312, 2939, 2856, 1724, 1690, 1600, 1576, 1412, 1328, 1296, 1136, 720, 680, 546. |
| 3.29 в | 8.00 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.89 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 7.06 (1H, с., NH), 6.56 (1H, с., NH), 3.98 – 3.93 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.52 – 3.43 (4H, м., -CH ₂), 2.60 – 2.54 (2H, т., 2-CH ₂), 1.14 – 1.07 (6H, м., -CH ₃). | 3334, 3328, 2866, 1728, 1680, 1600, 1568, 1418, 1296, 1136, 724, 680. |
| 3.29 г | 8.01 – 7.99 (2H, д., CH, Ar), 7.87 – 7.76 (2H, м., CH, Ar), 7.03 (1H, с., NH), 7.53 (1H, с., NH), 6.43 (1H, с., NH), 4.01 – 3.95 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.48 – 3.39 (2H, кв., 4-CH ₂), 2.62 – 2.56 (2H, т., 2-CH ₂), 2.00 – 1.93 (4H, м., 5-CH ₂), 1.45 – 1.37 (2H, м., 6-CH ₂), 1.00 – 0.93 (3H, т., CH ₃). | 3437, 3339, 3330, 2915, 2862, 1690, 1600, 1580, 1426, 1344, 1078, 824, 728, 680. |
| 3.29 д | 8.00 – 7.94 (2H, д.д., CH, Ar), 7.86 – 7.73 (2H, м., CH, Ar), 7.12 (1H, с., NH), 7.38 (1H, с., NH), 6.39 (1H, с., NH), 7.31 – 7.25 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.16 – 7.09 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.13 – 7.10 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 3.89 – 3.83 (2H, кв., 1-CH ₂), 2.32 – 2.25 (2H, т., 2-CH ₂). | 3388, 3356, 3272, 3050, 1722, 1680, 1592, 1504, 1426, 1346, 1288, 728, 700, 680. |

РОЗДІЛ 4

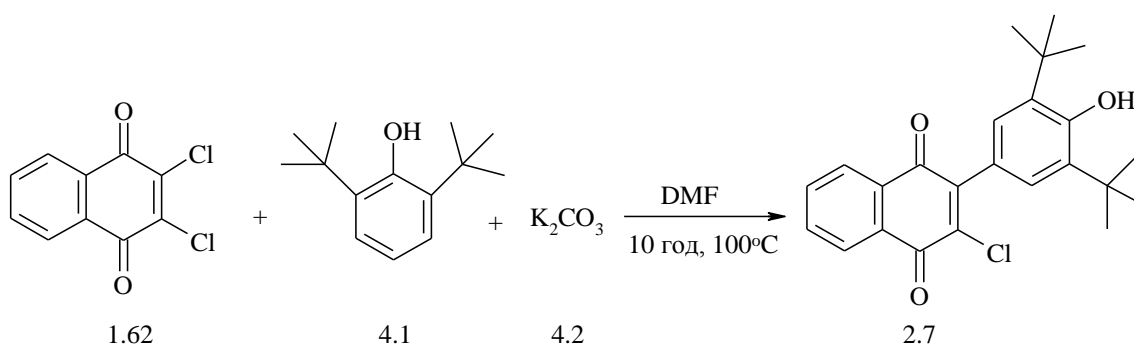
СИНТЕЗ 2-R-3-АМІНО-1,4-НАФТОХІНОНІВ

4.1. Синтез 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислото-заміщених-1,4-нафтохінонів.

Дослідивши літературні джерела нами не виявлено жодної спроби заміщення атома Хлору в молекулі 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.7**) на амінокислотний фрагмент. Враховуючи окисно-відновні властивості 1,4-нафтохінону, антиоксидантні властивості екранованого фенолу та гідрофільність і біологічну толерантність амінокислот, поєднуючи ці структурні одиниці в одній молекулі можна, отримати водорозчинні, малотоксичні антиоксиданти.

В якості вихідного матеріалу використовували 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (**2.7**) отриманий, за стандартною методикою, взаємодією ДХНХ (**1.62**) із 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом (**4.1**) за присутності карбонату калію (**4.2**) в диметилформаміді (ДМФА) [203].

Схема 4.1



Сполуку (**2.7**), зазвичай, одержують із високими виходами, що робить її цікавою в синтетичному плані [203, 204]. Згідно наших квантово-хімічних розрахунків, атом Карбону в положенні C³ володіє високим показником електрофільності – 0,099, що забезпечує значну реакційну здатність атома Хлору (Див. стор. 53).

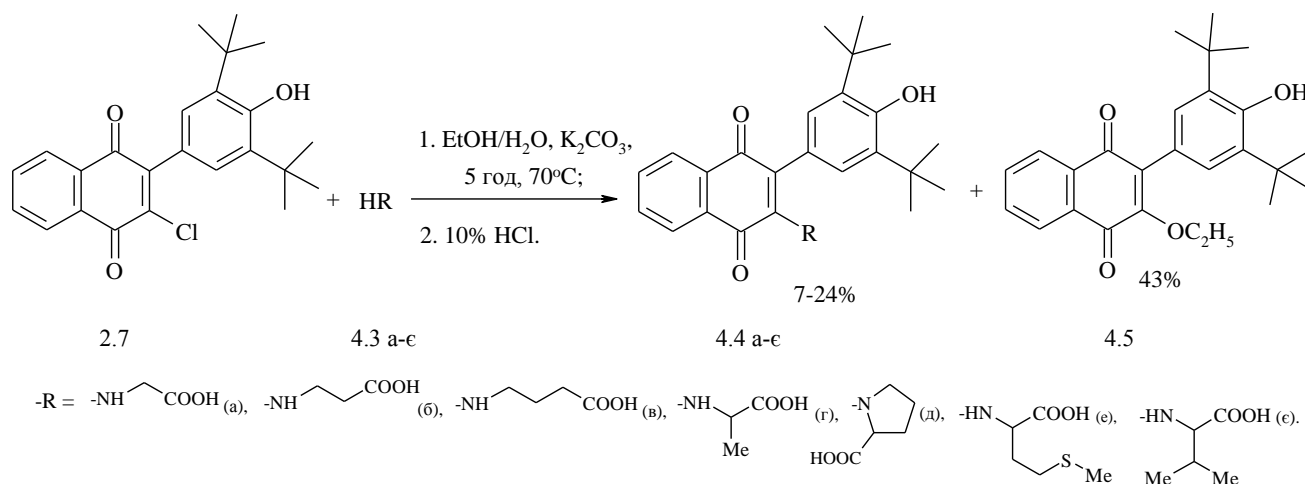
Так як, ми вже отримували амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) на основі амінокислот з неполярними бічними ланцюгами, для синтезу 2-

(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.4 а-є), з поміж амінокислотного ряду нами обрано наступну групу аліфатичних амінокислот (4.3 а-є): α -гліцин, α -аланін, α -пролін, β -аланін, α -валін, α -метіонін та γ -аміномасляну кислоту.

Отримати 3-амінокислотозаміщені-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінони (4.4 а-є) за розробленою нами методикою (див. стор. 57) не вдалось, за умов даної реакції взаємодія між 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.7) та амінокислотами не спостерігалась. Спроба каталізу цієї реакції карбонатом калію не дала позитивного результату, так як ДМСО властиво утворювати солі із лужними металами, які є сильними нуклеофілами і спричиняють перебіг сторонніх реакцій [194].

З цієї причини довелось використати відому методику і здійснити взаємодію 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.7) з солями відповідних амінокислот в водному етанолі. Солі амінокислот отримували, попередньо, взаємодією амінокислот (4.3 а-є) із карбонатом калію. Після завершення взаємодії водні розчини калієвих солей 3-амінокислотного похідного-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону підкислювали і одержували 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (4.4 а-є).

Схема 4.2



2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (4.4 а-є) є жиророзчинними і в простий спосіб можуть бути перетворені в солі, що забезпечить їх водорозчинність. Отримані сполуки можуть бути піддані подальшим перетворенням, що дасть можливість отримати абсолютно нові структури із певною біологічною активністю.

Наявність 2,6-ди-*трет*-бутилфенольного фрагменту може суттєво розширити спектр біологічної активності амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.

Структура синтезованих сполук повністю узгоджується з результатами елементного аналізу, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопій (Див. табл. 22-23, стор. 102, 103).

У ІЧ спектрах одержаних 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.4 а-є) спостерігаються смуги поглинання, обумовлені присутністю просторово екранованого фенолу: вузька смуга поглинання при $3650\text{-}3630\text{ см}^{-1}$, характерна для валентних коливань гідроксилу екранованого фенолу, інтенсивна смуга при $2970\text{-}2850\text{ см}^{-1}$ - валентні коливання СН зв'язку в метильних групах, смуги поглинання середньої інтенсивності при $1350\text{-}1320\text{ см}^{-1}$ - деформаційні коливання СН в метильних групах. В інтервалі $1265\text{-}1210\text{ см}^{-1}$ проявляються дві смуги поглинання середньої інтенсивності, що відносяться до коливань зв'язку Аг-ОН в просторово-екранованих фенолах [206]. Смуга коливання в ділянці від 3250 до 3350 см^{-1} відповідає валентним, а смуга при 1520 см^{-1} деформаційним коливанням вторинних NH груп, окрім амінокислотного похідного, що містить пролін (4.4 д). Поглинання нафтохінонового і фенольного фрагменту проявляється в вигляді двох пар піків при 1680 і 1640 см^{-1} C=O та 1600 і 1560 см^{-1} C=C. А в ділянці $1730\text{-}1700\text{ см}^{-1}$ проявляються інтенсивні смуги валентних коливань C=O карбоксильної групи амінокислотного фрагменту. Також в усіх спектральних даних синтезованих амінокислотних похідних відсутнє поглинання при 680 см^{-1} , що відповідає коливанням зв'язку C-Cl в 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонах [203], натомість наявні смуги поглинання від

1350 до 1150 cm^{-1} , які відповідають коливанням $-\text{CH}_2-$ груп в сполуках (**4.4 а-в, е**) [195].

В усіх ПМР спектрах присутні сигнали метильних протонів *трет*-бутильних груп, що проявляються у вигляді синглетів при 1.43-1.35 м.ч. Синглет протону ОН-групи проявляється при 7.18-7.02 м.ч., що характерно для екранованих фенолів. Два протони бензенового кільця просторово-екранованого фенолу проявляються у вигляді одного синглету при 7.05-6.75 м.ч.

Протони бензенового кільця нафтохінонового фрагменту проявляються в межах 8.13-7.67 м.ч. у вигляді двох мультиплетів. Протони вторинної аміногрупи проявляються при 7.26 і 7.12 м.ч. відповідно. Сигнали протонів карбоксильної групи сполук (**4.4 а-є**) проявляються у вигляді уширених синглетів в межах 13.00-12.00 м.ч. Сигнали Гідрогенів СН звязку алкільних груп амінокислотних фрагментів 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.4 а-є**) в спектрах ПМР відображаються в діапазоні від 4.60 до 0.90 м.ч., в залежності від їх розташування в лінійному чи розгалуженому ланцюзі амінокислотних ланок (Див. додаток Г, стор 195) [196].

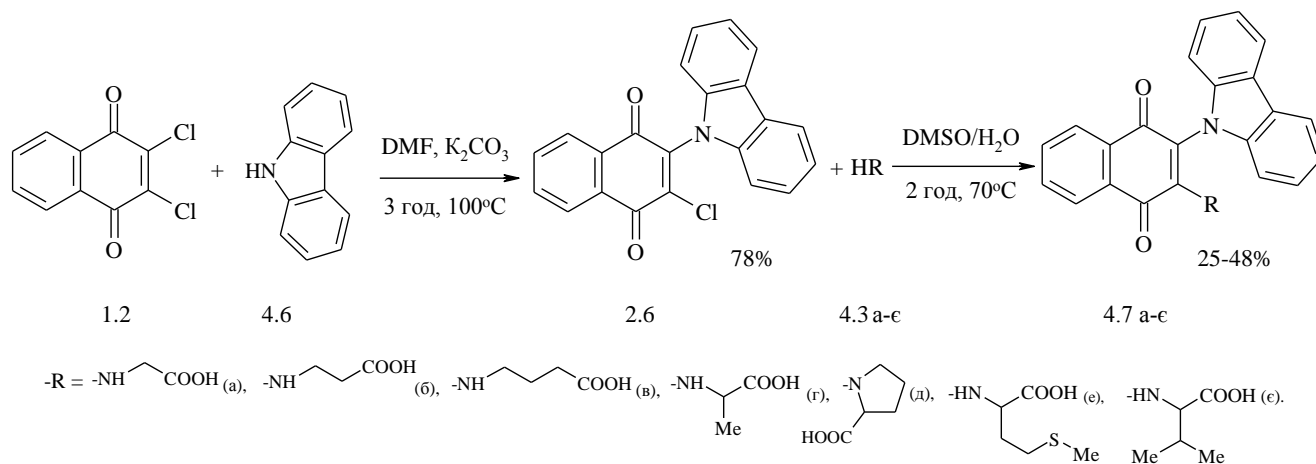
4.2. Синтез 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів.

Для одержання вихідної структури 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.6**) здійснювали реакцію нуклеофільного заміщення атома Хлору ДХНХ (**1.62**) карбазольним фрагментом (**4.6**).

Як відомо, карбазолу характерні властивості NH-кислоти [207-209], тому першочергово одержували калієву сіль карбазолу, після чого здійснювали взаємодію із ДХНХ (**1.62**) в ДМФА при нагріванні при 70°C впродовж 3 год. Одержували фіолетового кольору кристали 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.6**) із виходом 78%.

Згідно квантово-хімічних розрахунків значення електрофільності атома Карбону в положенні C³ в молекулі 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.6**) є вищим, ніж у 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.7**). Тому 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.6**) вступає у взаємодію з амінокислотами (**4.3 а-є**) в ДМСО при нагріванні. Бажані структури, 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (**4.7 а-є**) одержано із виходами 25-48 %.

Схема 4.4



Структура синтезованих сполук повністю узгоджується з результатами елементного аналізу, ІЧ- та ¹Н ЯМР – спектроскопій (Табл. 24-25, стор. 104, 105).

У ІЧ спектрах одержаних (**4.7 а-є**) спостерігаються смуги поглинання в області від 1610см⁻¹ до 1560 см⁻¹, що відносяться до валентних коливань спряжених С=С зв'язків бензольних кілець 1,4-нафтохінону та карбазолу. Смуги поглинання карбонільних груп нафтохінонового фрагменту С=О проявляється в вигляді двох пар піків при 1680 і 1640 см⁻¹, а при 1730-1700 см⁻¹ спостерігаються смуги валентних коливань С=О карбоксильних груп. Смуга коливання при 3350-3250 см⁻¹ відповідає валентним, а смуга при ~1520 см⁻¹ деформаційним коливанням вторинних аміногруп, окрім амінокислотного похідного, яке містить фрагмент проліну (**4.7 д**). В ІЧ спектрах одержаних 3-амінокислотозаміщених-2-(9H-Карбазоліл-9)-1,4-нафтохінонів (**4.7 а-є**) відсутнє поглинання при 680 см⁻¹, що відповідає

коливанням зв'язку C-Cl. В ІЧ спектрах наявні смуги в діапазоні 1350-1150 см⁻¹, які відповідають коливанням -CH₂- груп в сполуках (4.7 а-в, е) [195].

В усіх ¹H ЯМР спектрах 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.7 а-є) присутні сигнали протонів: СН груп бензенових кілець нафтохінону та карбазолу. Протони нафтохінонового фрагменту проявляються в межах 8.0-7.6 м.ч., а бензенових кілець карбазолу при 8.20-7.00 м.ч. у вигляді дублету та мультиплету. Протони вторинної аміногрупи в усіх сполуках, окрім (4.7 д), проявляються при 7.10 і 6.80 м.ч. відповідно. Протони карбоксильної групи проявляються уширеними сеплетами в межах 13.00-12.00 м.ч. [196] (Див. додаток Г, стор. 196)

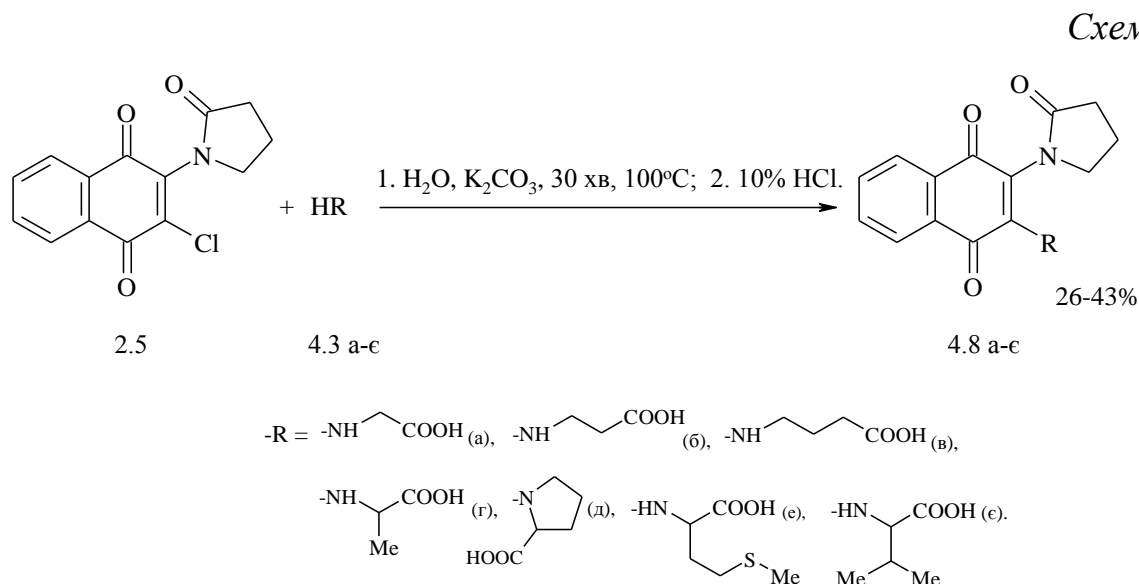
4.3. Синтез 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів.

2-(2-Оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (2.5) - продукт внутрішньомолекулярного ацилювання, а відповідно, як і N-ацильовані амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (1.70 а-е) вступає в реакції нуклеофільного заміщення Хлору біля атома Карбону в положенні С³, так як володіє такою ж реакційною здатністю (Див.стор. 52). Це може бути пояснено тим, що при ацилюванні аміногрупи зменшується електронно-донорний вплив на ароматичне ядро, тим самим впливаючи на електрофільність Карбону в положенні С³.

2-Піролідон-3-хлоро-1,4-нафтохінон (2.5) характеризується деякою гідрофільністю, тому взаємодію із відповідними солями амінокислот приводили в дистильованій воді при кип'ятінні. Солі амінокислот отримували, попередньо, взаємодією амінокислот (4.3 а-є) із карбонатом калію.

Як правило, лактамні структури характеризуються відносною стабільністю і, відповідно, вступають в реакції як кислотного, так і лужного гідролізу [158]. Необхідно відзначити, що за обраних умов синтезу було

одержано бажані 2-піролідон-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (**4.8 а-є**) із хорошими виходами (26-43%), що пояснюється висою стабільністю молекули вихідного 2-піролідон-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.5**).



Будова синтезованих сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ІЧ- та ^1H ЯМР - спектроскопій (Табл. 26-27, стор. 106, 107).

У спектрах ІЧ спектроскопії одержаних сполук 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.8 а-є**) спостерігаються смуги в ділянці 1610 cm^{-1} до 1560 cm^{-1} , що належать валентним коливанням спряжених $\text{C}=\text{C}$ зв'язків бензольних кілець 1,4-нафтохінону. Дві пари піків при 1680 і 1640 cm^{-1} є сигналом карбонільних груп нафтохінонового фрагменту, а один пік в діапазоні $1730\text{-}1700 \text{ cm}^{-1}$ відповідає коливанням карбоксильних груп. Смуга при $3350\text{-}3250 \text{ cm}^{-1}$ відповідає валентним, а смуга при $1560\text{-}1510 \text{ cm}^{-1}$ деформаційним коливанням вторинних NH -груп, окрім амінокислотного похідного, яке містить фрагмент проліну (**4.8 д**). В ІЧ спектрах відсутній сигнал при 680 cm^{-1} , що відповідає коливанням зв'язку C-Cl [195].

На ^1H ЯМР спектрах 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.8 а-г, е, є**) присутні сигнали протонів аміногрупи новосинтезованих структур в ділянці 7.7-6.5 м.ч. Протони алкільних груп лактамного циклу проявляються наступним чином: $-\text{CH}_2-$ групи розташовані біля третьої аміногрупи та карбонільної групи проявляються триплетами в діапазоні 3.70-3.00 та 2.50-

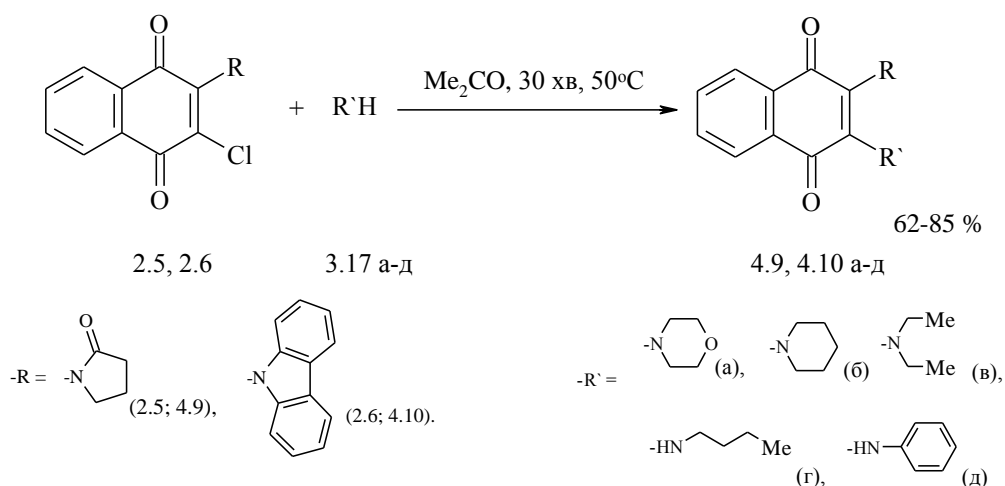
2.20 м.ч., відповідно, $-\text{CH}_2-$ група в положенні C^3 характеризується мультиплетом в ділянці 2.50-2.00 м.ч. Протони нафтохінонового фрагменту проявляються в межах 8.0-7.6 м.ч. Протони карбоксильної групи проявляються уширеними сенглетами в межах 13.00-12.00 м.ч. (Див. додаток Г, стор. 197) [196].

4.4. Синтез амінопохідних на основі 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів.

З метою розширення спектру амінопохідних на основі 1,4-нафтохінону проведено ряд взаємодій 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.5-2.7**), в результаті яких одержано похідні нафтохінону із тіокарбамідною та аміною ланками.

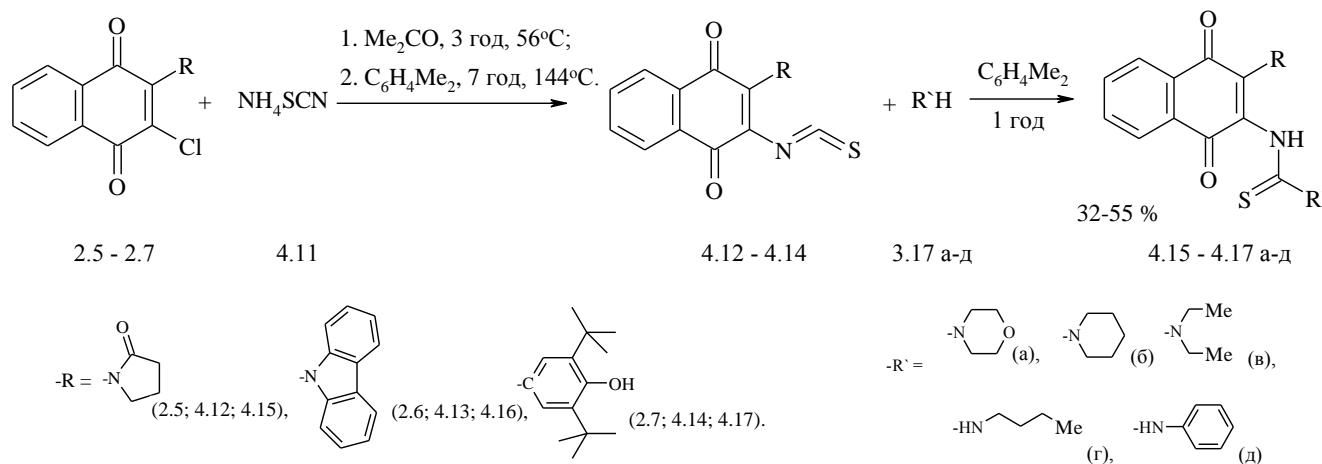
Синтез 2-піролідон-3-N-R-1,4-нафтохінонів (**4.9 а-д**) та 2-(9H-карбазоліл-9)-3-N-R-1,4-нафтохінонів (**4.10 а-д**) здійснювали взаємодією відповідних 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.5**) та (**2.6**) з амінами (**3.17 а-д**) в ацетоні за м'яких умов без використання каталізаторів. Дана реакція характеризувалась коротким часом взаємодії та високими виходами, в межах 62-85%.

Схема 4.6



Взаємодією 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.5-2.7**) із роданидом амонію (**4.11**) впродовж 3 год одержували відповідні роданіди. Після чого, шляхом їх термічного перегрупування [136, 141] при кип'ятінні в о-ксилолі, отримували ізотіоціанати (**4.12-4.14**) [210]. Надалі реакційну масу охолоджували і обробляли еквівалентною кількістю аміну (**3.17 а-д**). Як результат одержано заміщені тіосечовини на основі 1,4-нафтохінону (**4.15-4.17 а-д**) із виходами 32-55%.

Схема 4.7



ІЧ спектри сполук (**4.12-4.14**) містили інтенсивні смуги поглинання при $2100\text{-}2000\text{ см}^{-1}$, які є результатом валентних коливань -N=C=S групи [136].

На ІЧ спетрах сполук (**4.9 г, д; 4.10 г, д**) та (**4.15-4.17 а-д**) присутні сигнали вторинної аміногрупи в ділянці $3250\text{-}3350\text{ см}^{-1}$, піки метиленових груп лінійних та циклічних амінів спостерігались при $2930\text{-}2820\text{ см}^{-1}$ та $1400\text{-}1300\text{ см}^{-1}$. При $1730\text{-}1716\text{ см}^{-1}$ присутні сигнали валентних коливань хіноїдних і карбоксильних угруповань. В ділянці $1430\text{-}1130\text{ см}^{-1}$ у спектрах усіх сполук даного ряду спостерігались сигнали групи $\text{N-C}=\text{(S)-N}$ 2-R-3-тіокарбамід-1,4нафтохінонів (**4.15-4.17 а-д**) [197].

На ^1H ЯМР спектрах присутні сигнали протонів аміногруп новосинтезованих структур в ділянці 7.0-6.5 м.ч. (Див. додаток Г, стор. 198, 199) [202].

Структура синтезованих сполук (**4.9 а-д, 4.10 а-д**) та (**4.15-4.17 а-д**) повністю узгоджуються з результатами елементного аналізу, ІЧ- та ^1H ЯМР спектроскопії представлених в таблицях 28-31 відповідно (Стор. 109-112).

4.5. Висновки.

В результаті проведеної роботи, нами вперше синтезовано ряди нових аміно- та амінокислотних 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-піролідон-3-хлоро-1,4-нафтохінону, досліджено хімічні характеристики даних сполук та запропоновано препаративні методи їх одержання.

4.6. Опис експериментів.

4.6.1. Загальна методика синтезу 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.4 а-є).

До 1 г (0,0025 моль) 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.7) розчиненого в 20 мл ДМФА приливали 5 мл водного розчину (0,0030 моль) відповідної амінокислоти (4.3 а-є) та 0,35г (0,0025 моль) карбонату калію (4.2). Взаємодію проводили при перемішуванні і нагріванні в межах 70°C впродовж 3 год. Додавали 600 мл дистильованої води, отриманий водний розчин солі 3-амінокислотозаміщеного-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону осаджували 10% розчином хлороводневої кислоти, відфільтровували, сушили та промивали петролейним етером.

Одержували кристали оранжевого, червоного та фіолетового кольору.

Виходи дивитись в таблиці 22.

4.6.2. Синтез 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (2.6).

До розчинених в 25 мл ДМФА 0,74г (0,0044 моль) карбазолу (4.5) та 0,6г (0,0044 моль) карбонату калію (4.2), додавали 1 г (0,0044 моль) ДХНХ (1.62). Взаємодію проводили при нагріванні при 70°C впродовж 3 год. Після чого до реакційної суміші додавали 0,3 л дистильованої води, осад фіолетового кольору відфільтровували. Продукт очищали перекристалізацією з гексану. Вихід 78% (Див. табл. 24).

4.6.3. Загальна методика синтезу 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.7 а-є).

До 1 г (0,0023 моль) 2-(9Н-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.6**) розчиненого в 30 мл ДМСО додавали (0,0023 моль) відповідної амінокислоти (**4.3 а-є**), розчиненої у 5 мл води. Взаємодію проводили при перемішуванні і нагріванні при 70°C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували і приливали 0,3 л дистильованої води та додавали 0,3 г (0,0022 моль) карбонату калію. Осад, що випав, відфільтровували і утилізували, а фільтрат підкислювали 10% розчином хлороводневої кислоти. Продукт відфільтровували, сушили та промивали петролейним етером.

Одержували кристали коричневого та червоного кольорів.

Виходи дивитись в таблиці 24.

4.6.4. Загальна методика синтезу 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.8 а-є**).

До 30 мл водного розчину (0,0040 моль) відповідної амінокислоти (**4.3 а-є**) та 0,5 г (0,0036 моль) карбонату калію (**4.2**), додавала 1 г (0,0036 моль) 2-піролідон-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2.5**). Взаємодію проводили при кип'ятінні впродовж 30 хв. По завершенні взаємодії 2-піролідон-3-хлор-1,4-нафтохінону (**2.5**) відмивали метиленом хлористим. Водну частку підкислювали і продукт виділяли екстракцією метиленом хлористим. Отриманий розчин 2-піролідон-3-амінокислотозаміщеного-1,4-нафтохінону (**4.8 а-є**) в метилені хлористому концентрували та сушили.

Одержували кристали оранжевого та червоного кольорів.

Виходи дивитись в таблиці 26.

4.6.5. Загальна методика синтезу 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів (**4.9-4.10 а-д**).

Синтез 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-(піперидиніл-1)нафтаден-1,4-діону (**4.9 б**).

До 1 г (0,0036 моль) 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (**2.5**) розчиненого в 20 мл сухого ацетону додавали 0,32 мл (0,0033 моль) піперидину (**3.17 б**). Взаємодію проводили при нагріванні (50°C) впродовж 30 хв. Після

завершення реакції упарювали розчинник, сухий залишок промивали водою або 30% етанолом та фільтрували. Фільтрат упарювали. Одержували кристали червоного кольору.

Виходи дивитись в таблиці 28.

4.6.6. Загальна методика синтезу 2-R-3-тіокарбамід-1,4-нафтохінонів (4.15-4.17 а-д).

Синтез 1-[1,4-діоксо-3-(2-оксопіролідініл-1)-1,4-дигідронафталеніл-2]-3-фенілтіосечовина (4.15 д).

До 1 г (0,0036 моль) 2-(2-оксопіролідініл-1)-3-хлоро-нафтален-1,4-діону (2.5) розчиненого в 30 мл сухого ацетону додавали 0,3 г (0,0040 моль) роданіду амонію (4.11). Взаємодію проводили впродовж 3 год при кип'ятінні. Після завершення реакції розчинник упарювали та додавали 30 мл о-ксилолу, вміст колби кип'ятили впродовж 7 год. Реакційну масу охолоджували, відфільтровували осад та додавали (0,0033 моль) 0,3 мл аніліну (3.17 д). Після 1 год взаємодії упарювали розчинник, а сухий залишок перекристалювали з петролейного етеру, сушили та промивали водою. Одержували кристали коричневого кольору.

Виходи дивитись в таблиці 30.

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.4 а-є)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|-------|-------------|----------------------|----------------------|------|------|------|-------------|------|------|------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | S | C | H | N | S | |
| 4.4 а | 40 | 187-189 | 71.58 | 6.63 | 3.29 | - | 71.70 | 6.71 | 3.22 | - | C ₂₆ H ₂₉ NO ₅ |
| 4.4 б | 43 | 157-159 | 72.06 | 7.05 | 3.04 | - | 72.14 | 6.95 | 3.12 | - | C ₂₇ H ₃₁ NO ₅ |
| 4.4 в | 46 | 191-193 | 72.58 | 7.06 | 3.05 | - | 72.55 | 7.18 | 7.18 | - | C ₂₈ H ₃₃ NO ₅ |
| 4.4 г | 38 | 134-136 | 71.19 | 7.00 | 3.17 | - | 71.14 | 6.95 | 3.12 | - | C ₂₇ H ₃₁ NO ₅ |
| 4.4 д | 35 | 133-136 | 72.98 | 7.08 | 3.03 | - | 73.24 | 6.99 | 2.95 | - | C ₂₉ H ₃₃ NO ₅ |
| 4.4 е | 41 | 174-177 | 67.83 | 7.00 | 2.82 | 6.37 | 68.34 | 6.92 | 2.75 | 6.29 | C ₂₉ H ₃₅ NO ₅ S |
| 4.4 є | 39 | 189-192 | 72.90 | 7.45 | 3.05 | - | 72.93 | 7.39 | 2.93 | - | C ₂₉ H ₃₅ NO ₅ |

Спектральні дані 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.4 а-є)

| № сп. | ¹ H ЯМР δ, м.ч. | ІЧ, см ⁻¹ |
|-------|---|--|
| 4.4 а | 12.89 (1H, с., COOH), 8.00 – 7.94 (2H, м., CH, Ar), 7.88 – 7.79 (2H, м., CH, Ar), 7.28 (1H, с., NH), 7.05(1H, с., OH), 6.89 (2H, с., CH, Ar), 4.40 – 4.36 (2H, д., α-CH ₂), 1.35 (18H, с., t-Bu). | 3632, 3338, 2856, 1722, 1672, 1600, 1576, 1504, 1345, 1292, 1236, 728. |
| 4.4 б | 12.43 (1H, с., COOH), 8.03 – 7.95 (2H, м., CH, Ar), 7.86 – 7.73 (2H, м., CH, Ar), 7.28 (1H, с., NH), 7.09 (1H, с., OH), 6.95 (2H, с., CH, Ar), 3.95 – 3.81 (2H, кв., β-CH ₂), 2.61 – 2.54 (2H, т., α-CH ₂), 1.36 (18H, с., t-Bu). | 3560, 3352, 2936, 1720, 1680, 1632, 1592, 1568, 1504, 1432, 1344, 1296, 1232, 728. |
| 4.4 в | 12.01 (1H, с., COOH), 8.01 – 7.93 (2H, м., CH, Ar), 7.85 – 7.73 (2H, м., CH, Ar), 7.12 (1H, с., NH), 7.02(1H, с., OH), 6.94 (2H, с., CH, Ar), 3.75 – 3.61 (2H, кв., γ-CH ₂), 2.61 – 2.59 (2H, т., α-CH ₂), 1.75 – 1.70 (2H, м., β-CH ₂), 1.38 (18H, с., t-Bu). | 3632, 3328, 2956, 1704, 1672, 1600, 1568, 1520, 1248, 1292, 728. |
| 4.4 г | 12.88 (1H, с., COOH), 8.05 – 7.99 (2H, м., CH, Ar), 7.87 – 7.76 (2H, м., CH, Ar), 7.22 (1H, с., NH), 7.10 (1H, с., OH), 7.05 (2H, с., CH, Ar), 4.59 – 4.43 (1H, м., α-CH), 1.55 – 1.51 (3H, д., CH ₃), 1.40 (18H, с., t-Bu). | 3632, 3252, 2860, 1728, 1680, 1632, 1600, 1568, 1520, 1456, 1336, 1232, 728. |
| 4.4 д | 12.98 (1H, с., COOH), 7.99 – 7.93 (2H, м., CH, Ar), 7.78 – 7.67 (2H, м., CH, Ar), 7.14 (2H, с., CH, Ar), 5.75 (1H, с., OH), 3.85 – 3.80 (2H, т., δ-CH ₂), 4.35 – 4.29 (1H, т., α-CH), 2.38 – 2.29 (2H, кв., β-CH ₂), 2.00 – 1.90 (2H, м., γ-CH ₂), 1.42 (18H, с., t-Bu). | 3632, 2944, 2912, 2416, 1744, 1696, 1605, 1332, 1304, 1272, 816, 724, 696. |
| 4.4 е | 12.92 (1H, с., COOH), 8.13 – 8.03 (2H, м., CH, Ar), 7.88 – 7.76 (2H, м., CH, Ar), 7.22 (1H, с., NH), 7.18 (1H, с., OH), 6.92 (2H, с., CH, Ar), 4.59 – 4.50 (2H, кв., α-CH), 2.50 – 2.43 (2H, т., γ-CH ₂), 2.05 – 1.90 (2H, кв., β-CH ₂), 1.72 (3H, с., CH ₃), 1.43 (18H, с., t-Bu). | 3632, 3328, 2956, 1718, 1682, 1600, 1568, 1520, 1252, 1292, 728, 695. |
| 4.4 є | 12.83 (1H, с., COOH), 8.09 – 8.03(2H, м., CH, Ar), 7.97 – 7.89 (2H, м., CH, Ar), 7.26 (1H, с., NH), 7.15 (1H, с., OH), 7.04 (2H, с., CH, Ar), 3.57 – 3.50 (1H, т., α-CH), 3.53 – 3.48 (1H, м., β-CH), 1.39 (18H, с., t-Bu), 0.97 – 0.94 (6H, д., CH ₃). | 3632, 3265, 2975, 1732, 1680, 1638, 1600, 1568, 1520, 1456, 1334, 1230, 728. |

Таблиця 24

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.7 а-є)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|-------|-------------|----------------------|----------------------|------|------|----------|-------------|------|------|----------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | Cl/S | C | H | N | Cl/S | |
| 2.6 | 78 | 220-223 | 73.74 | 3.40 | 3.98 | 9.96(Cl) | 73.85 | 3.38 | 3.91 | 9.91(Cl) | C ₂₂ H ₁₂ ClNO ₂ |
| 4.7 а | 46 | 176-178 | 72.75 | 4.12 | 7.09 | - | 72.72 | 4.07 | 7.07 | - | C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ |
| 4.7 б | 45 | 157-160 | 73.26 | 4.38 | 6.85 | - | 73.16 | 4.42 | 6.83 | - | C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ |
| 4.7 в | 48 | 185-187 | 73.55 | 4.78 | 6.64 | - | 73.57 | 4.75 | 6.60 | - | C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ |
| 4.7 г | 35 | 156-159 | 73.16 | 4.42 | 6.88 | - | 73.16 | 4.42 | 6.83 | - | C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ |
| 4.7 д | 25 | 128-131 | 74.39 | 4.60 | 6.49 | - | 74.30 | 4.62 | 6.42 | - | C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ |
| 4.7 е | 33 | 145-148 | 68.88 | 4.75 | 5.99 | 6.75(S) | 68.92 | 4.71 | 5.95 | 6.81(S) | C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S |
| 4.7 є | 27 | 138-139 | 73.95 | 5.10 | 6.43 | - | 73.96 | 5.06 | 6.39 | - | C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ |

Спектральні дані 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.7 а-є)

| № сп. | ¹ H ЯМР δ, м.ч. | ІЧ, см ⁻¹ |
|-------|--|--|
| 2.6 | 8.11 – 8.09 (2H, д., 4, 5-CH, Ar), 7.98 – 7.96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.84 – 7.70 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.52 – 7.49 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.28 – 7.26 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar). | 3048, 2926, 1676, 1610, 1596, 1578, 1485, 1224, 864, 756, 720, 664. |
| 4.7 а | 13.07 (1H, с., COOH), 8.13 – 8.10 (2H, д., 4, 5-CH, Ar), 8.06 – 7.95 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.96 – 7.84 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.78 – 7.75 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.63 – 7.52 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.49 (1H, с., NH), 4.64 – 4.60 (2H, д., α-CH ₂). | 3336, 3074, 3046, 1710, 1690, 1678, 1613, 1565, 1446, 1294, 1232, 724. |
| 4.7 б | 13.13 (1H, с., COOH), 8.20 – 8.17 (2H, д., 4, 5-CH, Ar), 7.99 – 7.96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.86 – 7.76 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.39 – 7.36 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.33 – 7.24 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.02 (1H, с., NH), 3.98 – 3.90 (2H, кв., β-CH ₂), 2.64 – 2.60 (2H, т., α-CH ₂). | 3344, 3084, 3056, 1728, 1676, 1604, 1568, 1448, 1296, 1232, 1059, 724. |
| 4.7 в | 13.10 (1H, с., COOH), 8.18 – 8.15 (2H, д., 4, 5-CH, Ar), 7.88 – 7.86 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.81 – 7.74 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.56 – 7.53 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.42 – 7.36 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.28 (1H, с., NH), 3.79 – 3.72 (2H, кв., γ-CH ₂), 2.32 – 2.27 (2H, т., α-CH ₂), 1.88 – 1.82 (2H, т., β-CH ₂). | 3256, 3080, 3008, 1735, 1680, 1600, 1572, 1452, 1232, 1176, 1081, 752, 724. |
| 4.7 г | 13.01 (1H, с., COOH), 8.16 – 8.13 (2H, д., 4, 5-CH, Ar), 8.07 – 8.02 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.96 – 7.84 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.76 – 7.72 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.53 – 7.45 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.42 (1H, с., NH), 4.73 – 4.61 (1H, м., α-CH), 1.56 – 1.52 (3H, д., CH ₃). | 3252, 3042, 3011, 1728, 1680, 1632, 1623, 1600, 1568, 1524, 1456, 1336, 1232, 728. |
| 4.7 д | 12.96 (1H, с., COOH), 8.09 – 8.05 (2H, д., 4, 5-CH, Ar), 7.86 – 7.83 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.84 – 7.71 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.65 – 7.61 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.48 – 7.36 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 3.94 – 3.88 (2H, т., δ-CH ₂), 4.39 – 4.30 (1H, т., α-CH), 2.24 – 2.18 (2H, кв., β-CH ₂), 2.00 – 1.93 (2H, м., γ-CH ₂). | 3232, 3044, 2982, 2884, 1744, 1696, 1675, 1620, 1600, 1332, 1304, 1272, 819, 724, 696. |
| 4.7 е | 13.09 (1H, с., COOH), 8.21 – 8.18 (2H, д., 5, 4-CH, Ar), 8.10 – 8.05 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.98 – 7.89 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.76 – 7.72 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.70 – 7.61 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.52 (1H, с., NH), 4.72 – 4.65 (2H, кв., α-CH), 2.56 – 2.51 (2H, т., γ-CH ₂), 2.32 – 2.24 (2H, кв., β-CH ₂), 1.45 (3H, с., CH ₃). | 3232, 3028, 2956, 1713, 1682, 1618, 1600, 1568, 1520, 1252, 1292, 728. |
| 4.7 є | 13.16 (1H, с., COOH), 8.10 – 8.05 (2H, д., 5, 4-CH, Ar), 8.07 – 7.95 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.94 – 7.83 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.86 – 7.82 (2H, д., 1, 8-CH, Ar), 7.66 – 7.55 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.52 (1H, с., NH), 3.67 – 3.61 (1H, т., α-CH), 2.47 – 2.38 (1H, м., β-CH), 1.00 – 0.97 (6H, д., CH ₃). | 3246, 3065, 2975, 1732, 1680, 1638, 1600, 1568, 1520, 1456, 1334, 1230, 728. |

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.8 а-є)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|-------|-------------|----------------------|----------------------|------|------|------|-------------|------|------|------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | S | C | H | N | S | |
| 4.8 а | 41 | 123-125 | 61.06 | 4.57 | 9.06 | - | 61.14 | 4.49 | 8.91 | - | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ |
| 4.8 б | 43 | 144-147 | 62.23 | 4.83 | 6.68 | - | 62.19 | 4.91 | 8.53 | - | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ |
| 4.8 в | 43 | 155-157 | 64.00 | 5.70 | 7.94 | - | 64.04 | 5.66 | 7.86 | - | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ |
| 4.8 г | 30 | 142-145 | 58.86 | 5.12 | 7.38 | - | 58.75 | 5.19 | 7.21 | - | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ |
| 4.8 д | 28 | 134-137 | 64.39 | 5.10 | 8.03 | - | 64.40 | 5.12 | 7.91 | - | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ |
| 4.8 е | 26 | 157-160 | 62.18 | 4.95 | 8.69 | 8.21 | 62.19 | 4.91 | 8.53 | 8.25 | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅ S |
| 4.8 є | 32 | 149-152 | 63.12 | 5.33 | 8.23 | - | 63.15 | 5.30 | 8.18 | - | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅ |

Спектральні дані 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (4.8 а-є)

| № сп. | $^1\text{H ЯМР } \delta, \text{ м.ч.}$ | ГЧ, см^{-1} |
|-------|---|--|
| 4.8 а | 12.02 (1H, с., COOH), 8.13 – 8.10 (2H, д., CH, Ar), 8.06 – 7.95 (2H, м., CH, Ar), 7.19 (1H, с., NH), 4.65– 4.60 (2H, д., $\alpha\text{-CH}_2$), 3.29 – 3.21 (2H, т., 4-CH), 2.35 – 2.24 (2H, т., 2-CH), 1.93 – 1.79 (2H, м., 3-CH). | 3337, 1715, 1710, 1690, 1600, 1565, 1446, 1344, 1294, 1232, 1115, 724. |
| 4.8 б | 12.05 (1H, с., COOH), 8.00 – 7.97 (2H, д., CH, Ar), 7.92 – 7.84 (2H, м., CH, Ar), 7.18 (1H, с., NH), 4.05 – 3.96 (2H, кв., $\beta\text{-CH}_2$), 3.28 – 3.19 (2H, т., 4-CH), 2.55 – 2.47 (2H, т., $\alpha\text{-CH}_2$), 2.27 – 2.19 (2H, т., 2-CH), 1.69 – 1.60 (2H, м., 3-CH). | 3344, 1728, 1711, 1696, 1604, 1568, 1448, 1366, 1296, 1232, 1112, 1059 724. |
| 4.8 в | 12.03 (1H, с., COOH), 8.12 – 8.10 (2H, д., CH, Ar), 7.89 – 7.74 (2H, м., CH, Ar), 7.22 (1H, с., NH), 3.78 – 3.70 (2H, кв., $\gamma\text{-CH}_2$), 3.44 – 3.35 (2H, т., 4-CH), 2.36 – 2.25 (2H, т., $\alpha\text{-CH}_2$), 2.22 – 2.17 (2H, т., 2-CH), 1.78 – 1.71 (2H, т., $\beta\text{-CH}_2$), 1.66 – 1.58 (2H, м., 3-CH). | 3334, 1739, 1714, 1689, 1600, 1496, 1450, 1280, 1256, 1136, 1044, 1036, 876, 728. |
| 4.8 г | 12.27 (1H, с., COOH), 8.07 – 8.04 (2H, д., CH, Ar), 7.96 – 7.84 (2H, м., CH, Ar), 7.13 (1H, с., NH), 4.80 – 4.71 (1H, м., $\alpha\text{-CH}$), 3.27 – 3.20 (2H, т., 4-CH), 2.35 – 2.26 (2H, т., 2-CH), 1.89 – 1.77 (2H, м., 3-CH), 1.43 – 1.40 (3H, д., CH_3). | 3342, 1733, 1708, 1698, 1600, 1568, 1524, 1456, 1336, 1232, 1128, 728. |
| 4.8 д | 12.06 (1H, с., COOH), 8.09 – 8.05 (2H, д., CH, Ar), 7.95 – 7.86 (2H, м., CH, Ar), 3.84 – 3.76 (2H, т., $\delta\text{-CH}_2$), 4.49 – 4.40 (1H, т., $\alpha\text{-CH}$), 3.41 – 3.33 (2H, т., 4-CH), 2.45 – 2.36 (2H, т., 2-CH), 2.24 – 2.16 (2H, кв., $\beta\text{-CH}_2$), 2.00 – 1.93 (2H, м., $\gamma\text{-CH}_2$), 1.89 – 1.76 (2H, м., 3-CH). | 2982, 1724, 1708, 1690, 1600, 1568, 1332, 1304, 1272, 1133, 1050, 819, 724, 696. |
| 4.8 е | 12.18 (1H, с., COOH), 8.09 – 8.07 (2H, д., CH, Ar), 7.96 – 7.82 (2H, м., CH, Ar), 7.12 (1H, с., NH), 4.52 – 4.45 (2H, кв., $\alpha\text{-CH}$), 3.44 – 3.37 (2H, т., 4-CH), 2.35 – 2.24 (2H, т., 2-CH), 2.60 – 2.51 (2H, т., $\gamma\text{-CH}_2$), 2.32 – 2.23 (2H, кв., $\beta\text{-CH}_2$), 1.87 – 1.73 (2H, м., 3-CH), 1.07 (3H, с., CH_3). | 3342, 1726, 1708, 1690, 1600, 1568, 1520, 1456, 1337, 1252, 1292, 1123, 1022, 1012, 728. |
| 4.8 є | 12.28 (1H, с., COOH), 8.13 – 8.11 (2H, д., CH, Ar), 7.97 – 7.85 (2H, м., CH, Ar), 7.14 (1H, с., NH), 3.56 – 3.47 (1H, т., $\alpha\text{-CH}$), 3.27 – 3.17 (2H, т., 4-CH), 2.36 – 2.28 (2H, т., 2-CH), 2.12 – 2.00 (1H, м., $\beta\text{-CH}$), 1.77 – 1.63 (2H, м., 3-CH), 0.95 – 0.93 (6H, д., CH_3). | 3256, 1736, 1709, 1688, 1600, 1568, 1520, 1456, 1334, 1258, 1230, 1033, 728. |

Таблиця 28

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів (4.9 а-д, 4.10 а-д)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | Брутто формула |
|--------|----------|----------------------|----------------------|------|------|-------------|------|------|---|
| | | | Знайдено | | | Розраховано | | | |
| | | | С | Н | N | С | Н | N | |
| 4.9 а | 85 | 121-123 | 66.33 | 5.43 | 8.82 | 66.25 | 5.56 | 8.58 | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ |
| 4.9 б | 83 | 119-122 | 70.39 | 6.16 | 8.72 | 70.35 | 6.21 | 8.64 | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ |
| 4.9 в | 68 | 135-137 | 69.19 | 6.23 | 9.16 | 69.21 | 6.45 | 8.97 | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ |
| 4.9 г | 74 | 129-132 | 69.44 | 6.47 | 9.10 | 69.21 | 6.45 | 8.97 | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ |
| 4.9 д | 72 | 139-142 | 72.30 | 4.79 | 8.57 | 72.28 | 4.85 | 8.43 | C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ |
| 4.10 а | 80 | 126-128 | 76.45 | 4.94 | 6.86 | 76.44 | 4.94 | 6.91 | C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ |
| 4.10 б | 76 | 138-131 | 76.78 | 5.46 | 6.89 | 76.80 | 5.46 | 6.93 | C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ |
| 4.10 в | 69 | 156-159 | 79.16 | 5.62 | 7.10 | 79.16 | 5.60 | 7.15 | C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ |
| 4.10 г | 71 | 179-182 | 79.16 | 5.62 | 7.10 | 79.19 | 5.66 | 7.12 | C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ |
| 4.10 д | 62 | 177-180 | 81.14 | 4.38 | 6.76 | 81.10 | 4.36 | 6.79 | C ₂₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ |

Спектральні дані 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів (4.9 а-д, 4.10 а-д)

| № сп. | ^1H ЯМР δ , м.ч. | ν , cm^{-1} |
|--------|---|---|
| 4.9 а | 7.94 – 7.89 (2H, м., CH, Ar), 7.82 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 3.69 – 3.60 (4H, т., 3, 5-CH), 3.47 – 3.42 (2H, т., 5-CH ₂), 3.40 – 3.30 (4H, т., 2, 6-CH), 2.41 – 2.36 (2H, т., 3-CH ₂), 2.16 – 2.07 (2H, м., 4-CH ₂). | 2936, 2864, 1700, 1672, 1632, 1592, 1568, 1416, 1336, 1276, 1208, 1112, 984, 864, 728. |
| 4.9 б | 7.96 – 7.93 (2H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 3.69 – 3.62 (2H, т., 5-CH ₂), 2.99 – 2.96 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.40 – 2.33 (2H, т., 3-CH ₂), 2.16 – 2.09 (2H, м., 4-CH ₂), 1.54 – 1.47 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 2936, 2848, 1700, 1672, 1636, 1592, 1552, 1412, 1336, 1280, 1256, 1212, 1128, 976, 728. |
| 4.9 в | 7.96 – 7.90 (2H, д.д., CH, Ar), 7.86 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 3.60 – 3.54 (2H, т., 5-CH ₂), 3.35 – 3.28 (4H, м., -CH ₂), 2.34 – 2.25 (2H, т., 3-CH ₂), 2.18 – 2.10 (2H, м., 4-CH ₂), 1.15 – 1.08 (6H, т., -CH ₃) | 2856, 1708, 1680, 1633, 1609, 1568, 1520, 1444, 1320, 1296, 1138, 1020, 824, 720. |
| 4.9 г | 7.99 – 7.97 (2H, д., CH, Ar), 7.88 – 7.81 (2H, м., CH, Ar), 7.77 (1H, с., NH), 3.90 – 3.84 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.42 – 3.35 (2H, т., 5-CH ₂), 2.33 – 2.25 (2H, т., 3-CH ₂), 2.20 – 2.09 (2H, м., 4-CH ₂), 1.87 – 1.80 (2H, м., 2-CH ₂), 1.42 – 1.35 (2H, м., 3-CH ₂), 0.98 – 0.84 (3H, т., CH ₃). | 3410, 2864, 1703, 1696, 1633, 1608, 1596, 1576, 1456, 1340, 1296, 1264, 1116, 1088, 824, 728. |
| 4.9 д | 8.00 – 7.95 (2H, м., CH, Ar), 7.86 – 7.73 (2H, м., CH, Ar), 7.68 (1H, с., NH), 7.30 – 7.20 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.12 – 7.07 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.13 – 7.10 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 3.55 – 3.49 (2H, т., 5-CH ₂), 2.34 – 2.25 (2H, т., 3-CH ₂), 2.06 – 1.94 (2H, м., 4-CH ₂). | 3350, 3057, 1702, 1680, 1634, 1592, 1564, 1416, 1344, 1286, 1208, 1112, 728. |
| 4.10 а | 8.05 – 8.03 (4H, д., 1, 4, 5, 8, -CH, Ar), 7.98 – 7.96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.84 – 7.70 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.37 – 7.29 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 3.66 – 3.59 (4H, т., 3, 5-CH), 3.03 – 2.97 (4H, т., 2, 6-CH). | 2956, 1690, 1677, 1632, 1608, 1592, 1568, 953, 839, 728. |
| 4.10 б | 8.11 – 8.09 (4H, д., 1, 4, 5, 8, -CH, Ar), 8.01 – 7.99 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.88 – 7.79 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.47 – 7.39 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 3.01 – 2.93 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 1.63 – 1.57 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 2978, 1693, 1689, 1636, 1612, 1600, 1552, 1412, 956, 728. |
| 4.10 в | 8.09 – 8.07 (2H, д., 4, 5, -CH, Ar), 8.02 – 8.00 (2H, д., 1, 8, -CH, Ar), 7.97 – 7.94 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.88 – 7.76 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.51 – 7.43 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 3.22 – 3.15 (4H, м., -CH ₂), 1.25 – 1.18 (6H, т., -CH ₃). | 2856, 1690, 1688, 1638, 1609, 1600, 1296, 720. |
| 4.10 г | 8.04 – 8.02 (4H, д., 1, 4, 5, 8 -CH, Ar), 7.99 – 7.96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.91 – 7.82 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.64 – 7.53 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 6.97 (1H, с., NH), 4.05 – 3.99 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.36 – 3.25 (4H, м., -CH ₂), 1.15 – 1.08 (6H, т., -CH ₃) | 3356, 2978, 1698, 1669, 1633, 1612, 1600, 1596, 1264, 1116, 1088, 720. |
| 4.10 д | 8.12 – 8.09 (2H, д., 4, 5, -CH, Ar), 8.05 – 8.03 (2H, д., 1, 8, -CH, Ar), 7.97 – 7.94 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.86 – 7.75 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.59 – 7.46 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.08 (1H, с., NH), 7.36 – 7.29 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.21 – 7.15 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.08 – 7.06 (2H, д., 2, 6-CH, Ar). | 3347, 1690, 1682, 1634, 1602, 1592, 1564, 1416, 728. |

Виходи, температура плавлення та дані елементного аналізу 2-R-3-тіокарбамід-1,4-нафтохінонів (4.15-4.17 а-д)

| № сп. | Вихід, % | T _{пл} , °C | Елементний аналіз, % | | | | | | | | Брутто формула |
|--------|-------------|----------------------|----------------------|------|-------|------|-------------|------|-------|------|---|
| | | | Знайдено | | | | Розраховано | | | | |
| | | | C | H | N | S | C | H | N | S | |
| 4.15 а | 54 | 174-178 | 59.17 | 5.00 | 10.97 | 8.29 | 59.21 | 4.97 | 10.90 | 8.32 | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S |
| 4.15 б | 55 | 167-160 | 62.63 | 5.54 | 11.02 | 8.30 | 62.64 | 5.52 | 10.96 | 8.32 | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S |
| 4.15 в | 42 | 160-164 | 61.40 | 5.68 | 11.38 | 8.63 | 61.44 | 5.70 | 11.31 | 8.63 | C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S |
| 4.15 г | 50 | 158-161 | 61.43 | 5.70 | 11.36 | 8.58 | 61.44 | 5.70 | 11.31 | 8.63 | C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S |
| 4.15 д | 45 | 162-165 | 64.44 | 4.38 | 10.79 | 8.17 | 64.43 | 4.38 | 10.73 | 8.19 | C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S |
| 4.16 а | 55 | 155-159 | 68.77 | 6.73 | 5.58 | 6.31 | 68.75 | 6.76 | 5.53 | 6.33 | C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₄ S |
| 4.16 б | 32 | 156-159 | 71.42 | 7.22 | 5.52 | 6.41 | 71.40 | 7.19 | 5.55 | 6.35 | C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₃ S |
| 4.16 в | 53 | 164-167 | 70.70 | 7.39 | 5.74 | 6.48 | 70.70 | 7.37 | 5.69 | 6.51 | C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₃ S |
| 4.16 г | 50 | 171-175 | 70.67 | 7.39 | 5.76 | 6.50 | 70.70 | 7.37 | 5.69 | 6.51 | C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₃ S |
| 4.16 д | 50 | 173-175 | 72.62 | 6.30 | 5.52 | 6.23 | 72.63 | 6.29 | 5.46 | 6.25 | C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ S |
| 4.17 а | 49 | 155-158 | 69.35 | 4.55 | 9.05 | 6.85 | 69.36 | 4.53 | 8.99 | 6.86 | C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S |
| 4.17 б | 41 | 168-162 | 72.20 | 4.97 | 9.10 | 6.88 | 72.23 | 4.98 | 9.03 | 6.89 | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S |
| 4.17 в | 45 | 165-168 | 71.52 | 5.10 | 9.32 | 7.04 | 71.50 | 5.11 | 9.26 | 7.07 | C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S |
| 4.17 г | 46 | 168-161 | 71.48 | 5.13 | 9.33 | 7.01 | 71.50 | 5.11 | 9.26 | 7.07 | C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S |
| 4.17 д | 37 | 157-552 | 73.57 | 4.00 | 8.93 | 6.76 | 73.55 | 4.04 | 8.87 | 6.77 | C ₂₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S |

Спектральні дані 2-*R*-3-тіокарбамід-1,4-нафтохінонів (4.15-4.17 а-д)

| № сп. | ^1H ЯМР δ , м.ч. | ІЧ, cm^{-1} |
|--------|--|--|
| 4.15 а | 8.00 – 7.98 (2H, м., CH, Ar), 7.85 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 6.78 (1H, с., NH), 3.67 – 3.60 (4H, т., 3, 5-CH), 3.45 – 3.40 (2H, т., 5-CH ₂), 3.10 – 3.02 (4H, т., 2, 6-CH), 2.41 – 2.36 (2H, т., 3-CH ₂), 2.16 – 2.08 (2H, м., 4-CH ₂). | 3376, 2938, 2856, 1700, 1690, 1636, 1600, 1592, 1568, 1426, 1336, 1276, 2120, 1112, 984, 854, 728. |
| 4.15 б | 7.99 – 7.97 (2H, д., CH, Ar), 7.84 – 7.75 (2H, м., CH, Ar), 6.90 (1H, с., NH), 3.67 – 3.62 (2H, т., 5-CH ₂), 2.97 – 2.93 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 2.40 – 2.35 (2H, т., 3-CH ₂), 2.20 – 2.15 (2H, м., 4-CH ₂), 1.50 – 1.43 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3321, 2944, 2848, 1700, 1682, 1638, 1602, 1412, 1344, 1289, 1256, 1212, 1128, 956, 728. |
| 4.15 в | 7.96 – 7.90 (2H, д, CH, Ar), 7.88 – 7.77 (2H, м., CH, Ar), 6.67 (1H, с., NH), 3.60 – 3.54 (2H, т., 5-CH ₂), 3.36 – 3.27 (4H, м., -CH ₂), 2.35 – 2.28 (2H, т., 3-CH ₂), 2.16 – 2.09 (2H, м., 4-CH ₂), 1.06 – 1.00 (6H, т., -CH ₃). | 3333, 2856, 1702, 1680, 1640, 1609, 1568, 1520, 1444, 1320, 1296, 1138, 1020, 824, 720. |
| 4.15 г | 7.98 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.80 – 7.71 (2H, м., CH, Ar), 6.72 (1H, с., NH), 6.51 (1H, с., NH), 3.88 – 3.84 (2H, кв., 1-CH ₂), 3.41 – 3.35 (2H, т., 5-CH ₂), 2.31 – 2.25 (2H, т., 3-CH ₂), 2.20 – 2.09 (2H, м., 4-CH ₂), 1.87 – 1.80 (2H, м., 2-CH ₂), 1.42 – 1.35 (2H, м., 3-CH ₂), 0.90 – 0.83 (3H, т., CH ₃). | 3410, 3388, 2864, 1710, 1696, 1634, 1608, 1596, 1576, 1416, 1344, 1296, 1254, 1116, 1086, 728. |
| 4.15 д | 8.00 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.79 (2H, м., CH, Ar), 7.36 – 7.29 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.26 – 7.19 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.13 – 7.10 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 6.88 (1H, с., NH), 6.73 (1H, с., NH), 3.55 – 3.49 (2H, т., 5-CH ₂), 2.34 – 2.28 (2H, т., 3-CH ₂), 1.90 – 1.83 (2H, м., 4-CH ₂). | 3352, 3332, 3057, 1702, 1680, 1634, 1592, 1564, 1416, 1324, 1288, 1208, 1112, 728. |
| 4.16 а | 8.05 – 8.00 (2H, м., CH, Ar), 7.67 – 7.55 (2H, м., CH, Ar), 7.07 (1H, с., OH), 6.98 (1H, с., NH), 6.75 (2H, с., CH, Ar), 3.67 – 3.62 (4H, т., 3, 5-CH), 2.97 – 2.93 (4H, т., 2, 6-CH), 1.47 (18H, с., t-Bu). | 3561, 3352, 2936, 1680, 1632, 1592, 1568, 1432, 988, 728. |
| 4.16 б | 8.00 – 7.98 (2H, м., CH, Ar), 7.79 – 7.68 (2H, м., CH, Ar), 7.08 (1H, с., NH), 7.00 (1H, с., OH), 6.64 (2H, с., CH, Ar), 3.11 – 3.05 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 1.63 – 1.58 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂), 1.43 (18H, с., t-Bu). | 3630, 3308, 2956, 1692, 1634, 1600, 1568, 1520, 1392, 877, 728. |

| | | |
|--------|--|--|
| 4.16 в | 8.00 – 7.98 (2H, м., CH, Ar), 7.79 – 7.68 (2H, м., CH, Ar), 6.89 (1H, с., NH), 6.70 (1H, с., OH), 6.41 (2H, с., CH, Ar), 3.31 – 3.23 (4H, м., -CH ₂), 1.39 (18H, с., t-Bu), 1.06 – 1.00 (6H, т., -CH ₃). | 3333, 2906, 1690, 1640, 1600, 1568, 1404, 1320, 1296, 720. |
| 4.16 г | 8.06 – 8.04 (2H, м., CH, Ar), 7.80 – 7.69 (2H, м., CH, Ar), 7.09 (1H, с., NH), 6.98 (1H, с., NH), 6.77 (1H, с., OH), 6.50 (2H, с., CH, Ar), 2.28 – 2.19 (2H, м., 1-CH ₂), 1.40 (18H, с., t-Bu), 1.39 – 1.29 (2H, м., 2-CH ₂), 0.90 – 0.82 (2H, м., 3-CH ₂), 0.70 – 0.65 (3H, т., CH ₃). | 3346, 3334, 2936, 1690, 1640, 1600, 1596, 1416, 1315, 1233, 1180, 720. |
| 4.16 д | 8.00 – 7.96 (2H, д., CH, Ar), 7.86 – 7.77 (2H, м., CH, Ar), 7.41 – 7.35 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.26 – 7.20 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.15 – 7.12 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 7.05 (1H, с., NH), 6.99 (1H, с., NH), 6.87 (1H, с., OH), 6.63 (2H, с., CH, Ar). | 3405, 3347, 1690, 1636, 1602, 1592, 1568, 1416, 1143, 724. |
| 4.17 а | 8.01 – 7.99 (4H, д., 1, 4, 5, 8, -CH, Ar), 7.94 – 7.91 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.84 – 7.70 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.35 – 7.29 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 6.97 (1H, с., NH), 3.56 – 3.50 (4H, т., 3, 5-CH), 2.93 – 2.89 (4H, т., 2, 6-CH). | 3299, 2956, 1690, 1640, 1604, 1592, 1568, 1412, 955, 833, 728. |
| 4.17 б | 8.00 – 7.97 (4H, д., 1, 4, 5, 8, -CH, Ar), 7.93 – 7.90 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.78 – 7.79 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.47 – 7.39 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 6.57 (1H, с., NH), 3.01 – 2.93 (4H, т., 2, 6-CH ₂), 1.63 – 1.57 (6H, м., 3, 4, 5-CH ₂). | 3335, 2978, 1689, 1636, 1612, 1600, 1552, 1412, 956, 728. |
| 4.17 в | 8.08 – 8.05 (2H, д., 4, 5, -CH, Ar), 8.01 – 7.98 (2H, д., 1, 8, -CH, Ar), 7.97 – 7.95 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.88 – 7.76 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.51 – 7.43 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 6.68 (1H, с., NH), 3.20 – 3.13 (4H, м., -CH ₂), 1.21 – 1.16 (6H, т., -CH ₃). | 3400, 2856, 1690, 1648, 1607, 1600, 1568, 1433, 1296, 720. |
| 4.17 г | 8.05 – 8.03 (4H, д., 1, 4, 5, 8 -CH, Ar), 7.99 – 7.96 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.92 – 7.84 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.70 – 7.63 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 6.97 (1H, с., NH), 6.78 (1H, с., NH), 2.38 – 2.27 (2H, м., 1-CH ₂), 1.49 – 1.35 (2H, м., 2-CH ₂), 0.98 – 0.87 (2H, м., 3-CH ₂), 0.71 – 0.67 (3H, т., CH ₃). | 3356, 3332, 2968, 1698, 1630, 1610, 1600, 1596, 1264, 1416, 1080, 720. |
| 4.17 д | 8.10 – 8.07 (2H, д., 4, 5, -CH, Ar), 8.01 – 7.98 (2H, д., 1, 8, -CH, Ar), 7.93 – 7.90 (2H, д., 5', 8'-CH, Ar), 7.80 – 7.73 (2H, м., 6', 7'-CH, Ar), 7.59 – 7.46 (4H, м., 2, 3, 6, 7-CH, Ar), 7.30–7.23 (2H, т., 3, 5-CH, Ar), 7.19–7.12 (1H, т., 4-CH, Ar), 7.08 – 7.06 (2H, д., 2, 6-CH, Ar), 6.98 (1H, с., NH), 6.55 (1H, с., NH). | 3400, 3347, 1698, 1656, 1612, 1600, 1592, 1568, 1416, 1123, 728. |

РОЗДІЛ 5

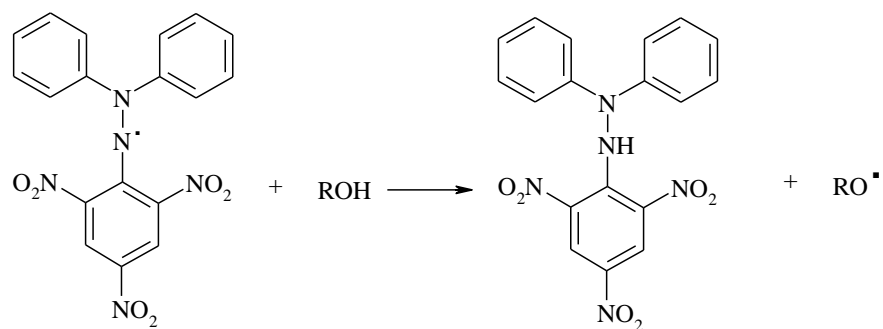
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

5.1. Антирадикальна активність.

Прямі методи оцінки антиоксидантної активності (АОА), як індивідуальних хімічних сполук так і композицій, засновані на вивченні впливу антиоксидантів на кінетику модельних реакцій окиснення вуглеводнів, жирних кислоти, або ін. біологічних матеріалів. На практиці, дуже часто користуються непрямими методами, за допомогою яких визначають параметри, що корелюють з антиокисною чи антирадикальною активністю сполук. До їх числа відноситься метод, заснований на взаємодії досліджуваної сполуки зі стабільним хромоген-радикаломДФПГ. Перевагою цього методу є висока відтворюваність, простота виконання, загальнодоступність необхідного обладнання, висока чутливість, висока селективність відносно антирадикальних сполук [212].

ДФПГ – органічна структура темного кольору, що складається з стабільних вільно-радикальних молекул. Основним застосуванням ДФПГ є моніторинг хімічних реакцій за участю радикалів, а саме - визначення антирадикальних властивостей сполук та екстрактів [213]. Сполуки, які володіють антирадикальними властивостями можуть бути потейційними антиоксидантами.

Реакція радикала ДФПГ з антирадикальною сполукою може бути моделлю взаємодії антиоксиданта із нестабільними радикалами, які спричиняють перекисне окислення ліпідів, так як усі ці реакції засновані на відриві найбільш рухомого атома Гідрогену від молекули донора та його переносі на радикал [214].



Синтезовані сполуки тестували за стандартною методикою швидкого аналізу ДФПГ радикал-поглинаючої активності, використовуючи свіжоприготовлений метанольний розчин "стабільного" вільного радикалу ДФПГ, який має глибокий фіолетовий колір. Молекули антиоксидантів можуть відновлювати ДФПГ вільні радикали і перетворювати їх у безбарвний або слабожовтий продукт (2,2-дифеніл-1-гідразин або заміщені аналоги гідразину) за рахунок їх протонно-донорних властивостей, що веде до зменшення оптичної густини при 517 нм. Ця властивість дозволяє спостерігати реакцію і розрахувати кількість первинних радикалів за зміною оптичної густини при 517 нм [215, 216].

Щоб оцінити активність антиоксидантів відносно стабільного вільного радикала ДФПГ, поточні дані були оцінені, опираючись на використання параметра EC_{50} - напівмаксимальна ефективна концентрація речовини, яка спричиняє ефект, що дорівнює половині максимально можливого, для даної структури, після спливання деякого проміжку часу (концентрації субстрату, котра забезпечує нейтралізацію ДФПГ на 50%) [217].

Як еталон, використовували метанольний розчин аскорбінової кислоти концентрацією 10^{-4} М/л, у співвідношенні із ДФПГ концентрацією 10^{-4} М/л (1:3), так як за такого співвідношення реагентів було відмічено EC_{50} межу.

0,5 мл Метанольного розчину досліджуваних сполук (10^{-4} М/л) змішували з 1,5 мл метанольного розчину ДФПГ (10^{-4} М/л). Суміш інтенсивно перемішували і залишали на 30 хвилин в темному місці. Після цього розчин вносили в кювету спектрофотометра «SPECORD M-40» і визначали його оптичну густину. Радикал-поглинальну активність сполук обчислювали за формулою:

$$РПА = \frac{A_{ДФПГ} - A_{реч.}}{A_{ДФПГ}} \cdot 100\%$$

де $A_{ДФПГ}$ – оптична густина розчину радикалу ДФПГ (1,5 мл, 10^{-4} М/л + 0,5 мл метанолу), $A_{реч.}$ – оптична густина розчину ДФПГ з тестованою речовиною.

Усі розчини досліджуваних сполук були забарвленими, тому для визначення зміни оптичної густини зразка порівняльну кювету УФ-спектрофотометра заповняли метанольним розчином досліджуваної сполуки (0,5 мл розчину речовини концентрацією 10^{-4} М/л + 1,5 мл метанолу).

Таблиця 32

Радикал-поглинаюча активність синтезованих сполук

| Сполука | Значення оптичної густини при 517 нм (А) | РПА, % | Сполука | Значення оптичної густини при 517 нм (А) | РПА, % |
|-----------------|--|-------------|---------------------|--|-------------|
| Контроль (ДФПГ) | 0.63 ± 0.020 | ---- | Аскорбінова кислота | 0.13 ± 0.003 | 79.4 |
| 2.1 | 0.095 ± 0.010 | 84.9 | 4.4 е | 0.155 ± 0.030 | 75.3 |
| 2.2 | 0.158 ± 0.010 | 75.6 | 4.4 є | 0.105 ± 0.010 | 83.3 |
| 2.3 | 0.155 ± 0.020 | 75.4 | 2.5 | 0.510 ± 0.004 | 19.0 |
| 3.19 а | 0.120 ± 0.010 | 80.9 | 2.6 | 0.530 ± 0.030 | 15.9 |
| 3.18 б | 0.250 ± 0.010 | 60.1 | 4.7 а | 0.470 ± 0.025 | 25.4 |
| 3.20 в | 0.370 ± 0.005 | 41.2 | 4.7 е | 0.445 ± 0.060 | 29.4 |
| 3.20 г | 0.400 ± 0.030 | 36.5 | 4.8 б | 0.330 ± 0.300 | 47.6 |
| 3.22 д | 0.340 ± 0.003 | 46.0 | 4.8 д | 0.410 ± 0.002 | 34.9 |
| 3.18 е | 0.460 ± 0.040 | 26.9 | 4.9 а | 0.520 ± 0.004 | 17.5 |
| 3.18 є | 0.520 ± 0.050 | 17.5 | 4.9 г | 0.370 ± 0.010 | 41.3 |
| 3.20 ж | 0.510 ± 0.004 | 19.0 | 4.10 в | 0.490 ± 0.050 | 22.2 |
| 3.23 | 0.390 ± 0.020 | 38.0 | 4.10 б | 0.450 ± 0.035 | 28.5 |
| 3.29 б | 0.420 ± 0.040 | 33.3 | 4.15 б | 0.540 ± 0.001 | 14.3 |

| | | | | | |
|-------|---------------|-------------|--------|---------------|-------------|
| 2.7 | 0.120 ± 0.004 | 80.9 | 4.16 в | 0.520 ± 0.040 | 17.5 |
| 4.4 а | 0.175 ± 0.010 | 72.2 | 4.17 а | 0.260 ± 0.002 | 58.9 |
| 4.4 б | 0.040 ± 0.010 | 95.2 | 4.17 б | 0.220 ± 0.007 | 65.5 |
| 4.4 в | 0.060 ± 0.006 | 90.7 | 4.17 в | 0.243 ± 0.006 | 61.5 |
| 4.4 г | 0.150 ± 0.040 | 76.1 | 4.17 г | 0.250 ± 0.010 | 60.1 |
| 4.4 д | 0.100 ± 0.020 | 84.1 | 4.17 д | 0.180 ± 0.005 | 70.7 |

Кожне значення являє собою середнє (±) стандартне відхилення трьох тестованих зразків.

Згідно одержаних результатів РПА амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону (**2.1-2.3**) володіють більшою радикал-поглинаючою активністю, а ніж еталон.

Як і очікувалось, 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (**4.4 а-с**) є донорами протонів, що забезпечує нейтралізацію радикальних структур, і більшість із представників даного ряду володіють радикал-поглинаючою активністю значно вищою за показник аскорбінової кислоти – 79,4%. А показники РПА для більшості 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-тіокарбамідзаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.17 а-д**) нейтралізаують ДФПГ дещо більше як на 50%.

Деякі структури (**3.19 а** та **3.18 б**) із ряду амідів 1,4-нафтохінонів володіють високою РПА, але більшість із даних структур не проявляють значних протон-донорних властивостей.

Тестовані 2-(9*H*-карбазоліл-9)-3-*N*-1,4-нафтохінони (**4.7 а, е; 4.10 в, б; 4.16 в, г**) та 2-пірролідон-3-*N*-1,4-нафтохінони (**4.8 б, д; 4.9 а, г; 4.15 б**) не володіють радикал-поглинаючою активністю вище EC_{50} , а відповідно не є антирадикальними структурами.

Дослідження антирадикальної активності синтезованих похідних 1,4-нафтохінону проводились на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Для перевірки радикал-поглинаючих властивостей виявлених сполук із антирадикальними властивостями та визначення ймовірного напрямку їх

практичного застосування досліджено здатність деяких антирадикально активних структур інгібувати радикальні процеси.

У даному досліді використовували ненасичену поліестерну смолу марки Estromal 11.LM-02. Для модифікування поліестерної смоли використовували полівінілхлорид марки Lacovyl PB 1156 та метал-силікатні наповнювачі різних типів. Метал-силікатні наповнювачі були попередньо одержані, внаслідок сумісного осадження водорозчинних полімерів: полівінілового спирту і полівінілпіролідону, з натрієвого рідкого скла під дією хлоридів металів різної природи і (або) хлоридної кислоти [218]. Для інгібування процесу тверднення ненасиченої поліестерної смоли використовувалися амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону, а саме: 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]-пропіонову кислоту (**2.2**) та 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]пропіонову кислоту (**4.4 б**).

Тверднення поліестерних композитів проводили у присутності прискорювача кобальту нафтенату та ініціатора пероксиду метилетилкетону при кімнатній температурі.

Дослідження впливу полімерного модифікатора та полімер-силікатного наповнювача на закономірності тверднення ненасичених поліестерних смол проводили за допомогою віскозиметричних (на Rheomat-30 і за методом Брукфільда) та термометричних досліджень.

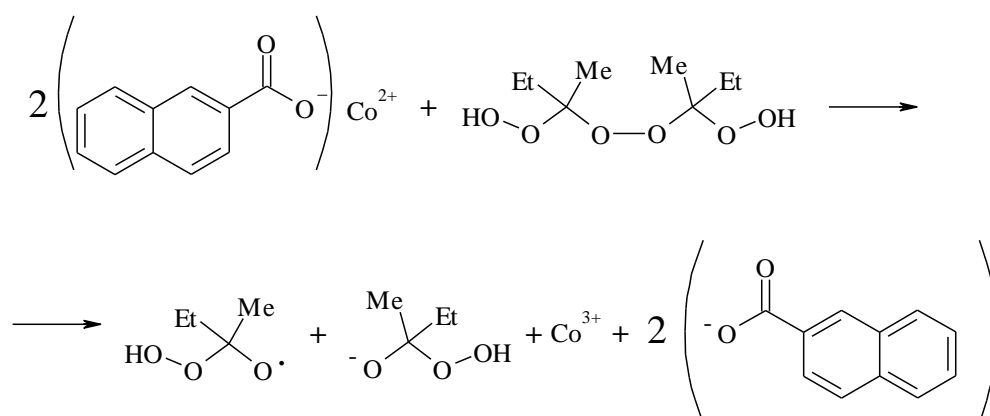
В'язкість поліестерних композицій методом Брукфільда визначали згідно з ISO 2555-89 за допомогою перерахунку крутного моменту, необхідного для обертання шпинделя приладу з постійною швидкістю при зануренні його в досліджувану композицію. Суть методу полягала в реєстрації моменту опору обертанню внутрішнього циліндра вимірювальної комірки з досліджуваною композицією при різних градієнтах швидкості зсуву.

* - Автор висловлює вдячність д.т.н. Левицькому В. Є. та співробітникам кафедри хімічної технології переробки пластмас (Національний університет «Львівська політехніка»)

Визначення максимальної температури тверднення поліестерної смоли проводилось згідно з ГОСТ 21970-76. Суть методу полягає у неперервному визначенні температури композиції в процесі її тверднення.

Найбільший вплив модифікаторів на процес тверднення ненасиченої поліестерної смоли, очевидно, спостерігається на стадії активування, де відбувається взаємодія пероксиду метилетилкетону (ПМЕК) з кобальтом нафтенатом. ПМЕК містить в собі пероксидний зв'язок, що здатен в присутності кобальту нафтенату легко руйнуватися під впливом зовнішніх чинників, утворюючи при цьому вільні радикали. Ініціюація полімеризації стиролу та процесу тверднення ненасиченої поліестерної смоли забезпечується взаємодією реакційних ланцюгів мономеру стиролу з ненасиченими зв'язками поліестеру.

Згідно Габера-Вейсса [219] схематично взаємодію кобальту нафтенату з ПМЕК можна зобразити таким чином:



Слід відзначити, що процес структурування ненасиченої поліестерної смоли під дією системи пероксид метилетилкетону – кобальту нафтенату, насамперед, зумовлений наявністю вільних радикалів, що підтверджено результатами термометричних досліджень композицій, які містять інгібітори радикальних процесів, зокрема 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанову кислоту (**2.2**) та 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-пропанову кислоту (**4.4 б**). Одержані результати наведені на рисунку 15.

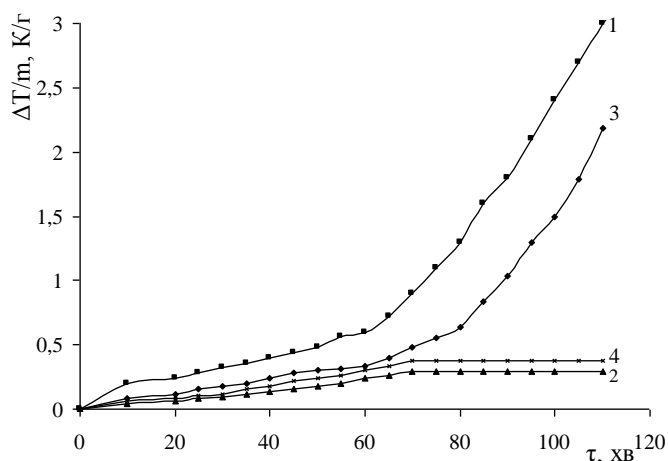


Рис. 15. Твердження поліестерної композиції в присутності інгібітора 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-пропанової кислоти (4.4 б) (крива 2) та 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (2.2) (криві 3, 4) (% мас.): 1- 0; 2 – 0,003; 3 – 0,003; 4 - 0,0165.

Як бачимо, введення досліджуваних сполук призводить до відчутного зменшення величини теплового ефекту процесу структурування ненасиченої поліестерної смоли, що обумовлено їх інгібуючою дією. Але за використання 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанової кислоти (2.2) такий же ефект інгібування твердження поліестерної композиції у порівнянні із використанням 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-пропанової кислоти (4.4 б) спостерігався при концентрації збільшеній в 5,5 раз. А відповідно слід відзначити, що 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-пропанова кислота (4.4 б) підсилює антиоксидантні властивості матеріалів.

5.2. Антиоксидантна активність.

Велика кількість захворювань спричинені оксидативним стресом, що є результатом дисбалансу між утворенням і нейтралізацією АФК [220, 221]. Оксидативний стрес ініціюється вільними радикалами, такими як супероксид-аніон, перекис водню, гідроксил-аніон, оксид азоту і пероксинітрит, усі вони відіграють основну роль в деструкції різних клітинних макромолекул. Це може

викликати ряд захворювань включаючи нефротоксичність, цукровий діабет, атеросклероз, інфаркт міокарда, артрит, анемію, астму, запальні процеси, нейродегенеративні захворювання і канцерогенез [222-224]. Однак клітини людини мають безліч механізмів захисту, щоб запобігти утворенню вільних радикалів та окисному пошкодженню [225]. Ці механізми включають в себе як ферментативні так і не ферментні антиоксидантні системи, такі як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон-редуктаза, аскорбінову кислоту і токоферол [226, 227].

Отже, важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань є оксидативний стрес, в результаті якого відбувається активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопичення вільних радикалів, що викликає значні зміни в обмінних процесах клітини та структурно-функціональної цілісності (мікрів'язкості) клітинних мембран та білкових структур, супроводжується дисбалансом ферментативних і неферментативних компонентів системи антиоксидантного захисту [228].

Якщо за дії зовнішніх впливів чи в результаті захворювань, рівновага між потужністю прооксидантної і антиоксидантної систем зміщується в бік першої, то виникає оксидативний стрес. Для оцінки напрямку таких змін використовують показники оксидативного стресу: вміст ліпідних пероксидів та продуктів їхнього метаболізму (ТБК-активні продукти), а також вміст карбонільних груп (КГ) білків.

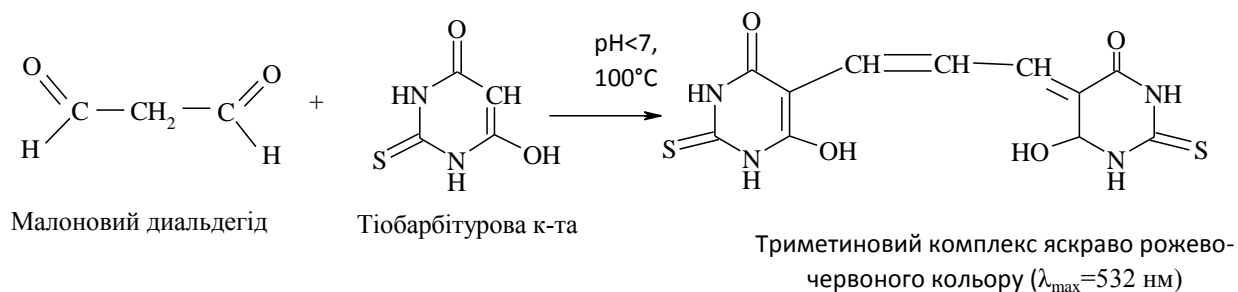
Дослідження антиоксидантних властивостей новосинтезованих сполук на основі 1,4-нафтохінону, кверцетину та аскорбінової кислоти (еталонний антиоксидант) проводили на гомогенаті курячої печінки. Для досліджень ПОЛ та окисної модифікації білка (ОМБ) новосинтезованих сполук на основі 1,4-нафтохінону використовували їх спиртові розчини (етанол:вода, 1:3) у концентрації 10^{-6} М. Визначення обох показників оксидативного стресу здійснювали в одній пробі [229]. У відібраних зразках реакцією малонового диальдегіду (МДА) з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) визначали вміст вторинних продуктів ліпопероксидації (ТБК-активних продуктів). Принцип

методу ґрунтується на активації ПОЛ іонами двовалентного заліза до рівня, який реєструється спектрофотометрично.

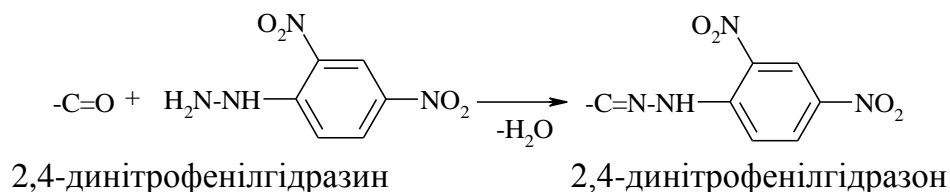
Ініціювання оксидативного стресу ґрунтується на реакції Фентона – де пероксид водню при дії на нього двовалентного заліза розкладається із утворенням гідроксильного радикалу [230]:



При високій температурі в кислому середовищі МДА реагує з ТБК, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при 532 нм [231].



Кількість білка у пробах визначали за методом Лоурі [232]. Ступінь окисної модифікації білка (ОМБ) визначали за кількістю утворених додаткових карбонільних груп (КГ) у бічних ланцюгах амінокислот, вміст яких визначали в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [233].



Вміст КГ білків визначали на спектрофотометрі «Specord M-40» при довжині хвилі 370 нм.

Для здійснення експериментальних досліджень антиоксидантної активності *in vitro* на тканинах курячої печінки сполуки обирали згідно даних РПА, які володіли антирадикальною активністю вище EC_{50} .

Антиоксидантна активність синтезованих сполук із антирадикальними властивостями

| № | Об'єкт дослідження | Антиоксидантна активність | |
|-----|--------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | | Вміст ТБК-активних продуктів, (%) | Вміст карбонільних груп, (%) |
| 1. | Контроль | 100.0 ± 7.3 | 100.0 ± 7.8 |
| 2. | Кверцетин | 103.0 ± 6.4 | 59.0 ± 13.2 |
| 3. | Аскорбінова к-та | 89.7 ± 4.8 | 94.0 ± 10.1 |
| 4. | 2.7 | 126.0 ± 13.9 | 31.0 ± 14.8 |
| 5. | 4.4 а | 100.8 ± 4.4 | 92.0 ± 8.6 |
| 6. | 4.4 б | 99.6 ± 6.5 | 89.0 ± 8.8 |
| 7. | 4.4 в | 87.0 ± 5.5 | 91.0 ± 6.4 |
| 8. | 4.4 г | 77.0 ± 6.4 | 100.3 ± 12.8 |
| 9. | 4.4 д | 147.0 ± 13.1 | 154.0 ± 9.25 |
| 10. | 4.4 е | 89.0 ± 7.2 | 99.7 ± 8.1 |
| 11. | 4.4 є | 101.0 ± 4.9 | 69.0 ± 6.8 |
| 12. | 2.1 | 96.0 ± 13.9 | 99.5 ± 2.6 |
| 13. | 2.2 | 138.0 ± 17.0 | 124.0 ± 12.3 |
| 14. | 2.3 | 112.0 ± 5.07 | 102.0 ± 6.2 |
| 15. | 3.19 а | 91.6 ± 14.1 | 91.6 ± 17.0 |
| 16. | 3.18 б | 93.4 ± 19.0 | 93.9 ± 6.6 |
| 17. | 4.17 д | 109.0 ± 5.6 | 92.6 ± 3.6 |

Аналіз отриманих даних антиоксидантної активності 2-амінокислоти-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**2.1-2.3**), амідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.18 б**), 1-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідро-нафталеніл-2]-3-фенілтіосечовини (**4.17 д**) та 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.4 а-є**) показав, що за дії одних досліджуваних сполук заданої хіноїдної структури відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та ОМБ, тобто за таких умов зростає вміст продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, що, ймовірно, може викликати істотні порушення клітинного метаболізму. А за дії інших речовин, навпаки, спостерігається достовірне зменшення рівня ТБК-активних продуктів та утворення КГ у порівнянні з контролем, що

свідчить про зниження інтенсивності процесів. Результати досліджень показали (Табл. 33), що за дії речовини (4.4 д) відбулося значне зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 47 % відносно контролю. За дії речовини (4.4 д) відбулося значне підвищення вмісту КГ на 54% у порівнянні з контролем. Це свідчить про те, що дана речовина проявила високу прооксидантну активність.

Здійснивши аналіз даних програми PASS 2-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталініл-2] амінопропіонова кислота (4.4 д) є інгібітором глюконат 5-семіальдегід дегідрогенази. Даний фермент окислює семіальдегіди до карбонових кислот [234], а, відповідно, інгібування глюконат 5-семіальдегід дегідрогенази, ймовірно, веде до накопичення семіальдегідних структур, згубних для білкових тканин, що і спричиняє оксидативний стрес.

За дії речовин (2.2, 2.3) та (4.17 д) відбулося підвищення вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації відносно контролю на 38%, 12% та 9% відповідно, тобто вони чинять де-яку прооксидантну дію.

Значну антиоксидантну активність проявила речовина (4.4 є), оскільки за дії даної речовини вміст КГ знизився відносно контролю на 31%. Менш виражену антиоксидантну активність в процесах ОМБ проявили речовини (4.4 а, 4.4 б, 4.4 в, 3.19 а, 3.18 б та 4.17 д) оскільки вміст КГ знизився відносно контролю на 8%, 11%, 9%, 8.4%, 6.1% та 7.4% відповідно.

Антиоксидантну активність у процесах ПОЛ проявили сполуки (4.4 в, 4.4 г, 4.4 є, 2.1, 3.19 а та 3.18 б) оскільки, за їх дії відбулося зниження вмісту ТБК-активних продуктів на 13%, 23%, 11%, 4%, 6.4% та 5.6% відповідно, що свідчить про оксидантні властивості цих структур.

Також, для порівняння, окрім контролю, були проведені дослідження з вихідною сполукою, 3-хлоро-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохіноном (2.7) та відомими антиоксидантами – кверцетином та аскорбіновою кислотою. Результати досліджень показали, що за дії речовини (2.7) у порівнянні з контролем відбулося підвищення вмісту ТБК-активних

продуктів на 26%. Це свідчить про те, що дана сполука проявила значну прооксидантну активність у процесах ПОЛ. На противагу цьому вміст КГ за дії сполуки (2.7) знизився відносно контролю на 69%, що свідчить про те, що дана сполука активно перешкоджає виникненню вільнорадикальних процесів у білках. За дії кверцетину вміст ТБК-активних продуктів підвищився на 3%, а у процесах ОМБ вміст КГ знизився на 41%, що підтвердило його антиоксидантні властивості. А за дії аскорбінової кислоти вміст ТБК-активних продуктів і карбонільних груп зменшився на 10.3% і 6% відповідно.

Серед вибірки досліджуваних новосинтезованих речовин виявлено дев'ять структур із антиоксидантними властивостями, де лише сполука (4.4 в) проявила значну антиоксидантну активність у процесах ПОЛ та ОМБ.

Дослідження АОА *in vitro* проводились на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Відповідно подальшим завданням було вивчення впливу 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-нафталеніл-2-аміно]-бутиратної кислоти (4.4 в) на нітрузо-оксидативні процеси у слизових оболонках органів травлення за умов дії низькоінтенсивного рентгенівського опромінення та стресу.

Вплив радіаційного опромінення на органи травної системи веде до різкого зростання рівня нітрузо-оксидативних процесів внаслідок підвищення продукування радикалів у дихальному ланцюзі мітохондрій цитоплазматичною НАДФН-оксидазою та активації індукцйбельної ізоформи NO-синтази (iNOS) [235-237].

До факторів, що часто супроводжують дію радіаційного ураження, належить стрес, вплив якого викликає деструктивні ушкодження слизових оболонок органів травлення, перш за все шлунка, внаслідок розвитку гіпоксії [238].

Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 200–240 г (n=42). Їх було поділено на п'ять груп: 1-ша – контрольна (10 тварин); 2-га – тварини, яких упродовж 20 діб опромінювали в щодобовій дозі 1 сГр на апараті РУМ-17 (сумарна доза становила 20 сГр) (8 тварин); 3-тя – тварини, яких піддавали дії водно-імобілізаційного стресу (ВІС) протягом 5 год відразу після закінчення дії низькоінтенсивного рентгенівського опромінення в сумарній дозі 20 сГр (8 тварин); 4-та – тварини, яким 2 рази на тиждень внутрішньошлунково вводили у дозі 30 мг/кг на тлі опромінення протягом 20 днів сполуку (4.4 в) (8 тварин); 5-та – тварини, яких піддавали дії ВІС на тлі низькоінтенсивного рентгенівського опромінення (сумарна доза – 20 сГр) та вводили похідне 1,4-нафтохінону (4.4 в) (8 тварин).

У гомогенатах слизових оболонок шлунка (СОШ), тонкої кишки (СОТнК) і товстої кишки (СОТвК) визначали активність синтази оксиду азоту [239], аргінази [240], супероксиддисмутази (СОД) [241], каталази [242], вміст ТБК-активних продуктів [243] та нітрит-аніона [244]. Статистичну обробку експериментальних результатів проводили з використанням прикладної програми ANOVA “Statistica”.

Статистично достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

За дії стресу на тлі сумарного рентгенівського опромінення в дозі 20 сГр на 20-й день викликало, порівняно з показниками контрольних тварин, зростання процесів ПОЛ: збільшився вміст ТБК-активних продуктів у всіх досліджуваних органах (на 20-40 %); підвищувалась активність iNOS (в 2-6 раз) та вміст нітрит-аніона (на 13-50 %). Наслідком підвищення активності індукцибельної NO-синтази є збільшення кількості оксиду азоту в кровотоці, а великі дози NO токсині для клітин, тому цю форму ферменту вважають паталогічною [245].

Спостерігалось деяке зниження активності аргінази, при цьому активність каталази та супероксиддисмутази зростала у всіх органах (Табл. 34, 35).

* - Автор висловлює вдячність д.м.н., проф. Склярову О.Я. та співробітникам кафедри біологічної хімії (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького).

Вміст ТБК-активних продуктів та активність СОД і каталази у СОШ, СОТнК та СОТвК при дії похідного 1,4-нафтохінону (4.4 в) на тлі рентгенівського опромінення і дії стресу

| Серія дослідів | Відділ травної системи | ТБК-активні продукти, % | Активність СОД, % | Активність каталази, % |
|---|------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|
| Тварини контрольної групи | СОШ | 100.0±3.0 | 100.0±9.7 | 100.0±21.7 |
| | СОТнК | 100.0±7.9 | 100.0±20.2 | 100.0±8.6 |
| | СОТвК | 100.0±8.7 | 100.0±8.1 | 100.0±10.1 |
| Рентгенівське опромінення | СОШ | 122.4±5.8 | 160.6±5.3 | 142.5±14.4 |
| | СОТнК | 116.0±4.3 | 110.3±8.4 | 138.6±17.4 |
| | СОТвК | 120.5±4.6 | 111.8±7.7 | 124.9±13.5 |
| Рентгенівське опромінення+стрес | СОШ | 139.6±5.1 | 131.9±15.2 | 215.8±2.5 |
| | СОТнК | 128.2±1.9 | 115.3±1.1 | 106.5±14.4 |
| | СОТвК | 139.3±4.6 | 130.1±1.9 | 132.5±1.7 |
| Рентгенівське опромінення+сполука | СОШ | 118.0±11.1 | 132.4±6.4 | 211.7±5.4 |
| | СОТнК | 110.4±3.0 | 152.3±5.7 | 128.1±19.1 |
| | СОТвК | 115.4±5.0 | 97.3±6.7 | 165.5±8.1 |
| Рентгенівське опромінення+стрес+сполука | СОШ | 120.8±3.9 | 128.2±7.8 | 220.8±5.0 |
| | СОТнК | 105.6±8.8 | 146.3±5.1 | 96,6±10,5 |
| | СОТвК | 124.5±4.0 | 116.7±11.7 | 146.2±13.1 |

Дія похідного 1,4-нафтохінону (4.4 в) на тлі опромінення та за дії стресу знижувала активність iNOS та вміст нітрит-аніона, викликала тенденцію до

зниження вмісту ТБК-активних продуктів за рахунок зростання активності каталази та супероксиддисмутази.

Таблиця 35

Активність індукцйбельної NO-синтази, аргінази та вміст нітрит-аніона у СОШ, СОТнК та СОТвК при дії похідного 1,4-нафтохінону (4.4 в) на тлі рентгенівського опромінення і дії стресу

| Серія дослідів | Відділ травної системи | Активність iNOS, % | Активність аргінази, % | Вміст нітрит-аніона, % |
|---|------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| Тварини контрольної групи | СОШ | 100.0±21.7 | 100.0±8.3 | 100.0±10.0 |
| | СОТнК | 100.0±18.4 | 100.0±7.4 | 100.0±6.7 |
| | СОТвК | 100.0±22.3 | 100.0±8.3 | 100.0±6.8 |
| Рентгенівське опромінення | СОШ | 201.4±11.4 | 79.1±5.3 | 141.3±3.0 |
| | СОТнК | 361.6±2.0 | 81.5±9.0 | 113.5±6.4 |
| | СОТвК | 189.0±11.0 | 10.,3±11.5 | 114.2±6.5 |
| Рентгенівське опромінення+стрес | СОШ | 230.0±5.0 | 75.0±4.2 | 150.7±5.3 |
| | СОТнК | 662.3±3.3 | 67.0±1.6 | 120.8±2.3 |
| | СОТвК | 505.2±7.6 | 87.5±9.5 | 120.0±3.8 |
| Рентгенівське опромінення+сполука | СОШ | 104.0±9.0 | 87.5±9.5 | 125.3±4.8 |
| | СОТнК | 81.6±27.3 | 103.7±14.8 | 107.9±6.4 |
| | СОТвК | 128.8±18.0 | 116.7±10.7 | 111.9±5.1 |
| Рентгенівське опромінення+стрес+сполука | СОШ | 81.9±26.6 | 91.6±1.4 | 120.7±4.9 |
| | СОТнК | 204.2±10.5 | 77.7±1.5 | 111.2±5.2 |
| | СОТвК | 182.1±9.7 | 100.0±8.3 | 106.8±3.9 |

Слід відзначити, що похідне 1,4-нафтохінону (**4.4 в**) проявляє виражений ефект дії відносно гальмування активності iNOS, чим забезпечується зниження вмісту нітрит-аніону, продукту окиснення оксиду азоту, а антиоксидантна дія цієї сполуки пов'язана із зростанням активності ферментативної системи антиоксидантного захисту.

5.3. Фунгібактерицидна активність.

Фунгіцидну та бактерицидну активності новосинтезованих сполук визначали методом дифузії діючої речовини в агар на тест культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* за стандартною методикою [246].

1. Визначення бактерицидної активності методом дифузії речовини в агар.

В розплавлене і охолоджене до 50°C агаризоване поживне середовище вносили певний об'єм робочої суспензії бактерій із відповідним мікробним навантаженням (10^6 клітин/мл). Засіяне поживне середовище виливали у чашки Петрі. На поверхні застиглому агаризованого середовища робили лунку діаметром 5 мм, куди вносили розчин досліджуваної речовини (концентрація: 0,1 та 0,5 %). Після цього чашки Петрі витримували у термостаті для пророщення бактерій при відповідній температурі (35-37°C) протягом 24 год. Результати оцінюють за діаметром зон пригнічення росту мікроорганізмів.

2. Визначення фунгіцидної активності методом дифузії речовини в агар.

В розплавлене і остуджене до 50°C агаризоване поживне середовище вносили певний об'єм робочої суспензії навантаженням спор (10^5 спор/мл) відповідного гриба. Засіяне поживне середовище виливали у чашки Петрі. На поверхні застиглому агаризованого середовища робили лунку діаметром 5 мм, куди вносили розчин досліджуваної речовини певної концентрації. Після цього чашки Петрі витримували у термостаті для пророщення грибів при

відповідній температурі (28-30°C) протягом 24-72 год. Результати оцінювали за діаметром зон пригнічення росту мікроорганізмів.

3. Визначення мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБсК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) речовин методом серійних розведень.

У пробірки, з попередньо розлитим поживним середовищем в об'ємі 1,8 мл, вносили по 0,1 мл відповідного розчину досліджуваної речовини певної концентрації. Після цього здійснювали посів тест-культури у пробірки з середовищем: інокулювали по 0,1 мл виготовленої робочої суспензії мікроорганізму (10^6 клітин/мл) у кожну пробірку. Засіяні пробірки зберігали у термостаті з відповідною оптимальною температурою інкубації для бактерій – 35°C протягом 24 год. Після завершення інкубації здійснювали аналіз результатів. Переглядали вміст всіх пробірок, відмічаючи наявність чи відсутність в них росту бактерій.

4. Визначення мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) та міні-мальної фунгістатичної концентрації (МФсК) методом серійних розведень.

У пробірки, з попередньо розлитим сушлом в об'ємі 1,8 мл, вносили по 0,1 мл відповідного розчину досліджуваної речовини. Після цього здійснювали посів тест-культури у пробірки з середовищем: інокулювали по 0,1 мл виготовленої робочої суспензії мікроорганізму (10^5 спор/мл) у кожну пробірку. Засіяні пробірки зберігали у термостаті з відповідною оптимальною температурою інкубації для грибів – 28-30°C протягом 72 год. Після завершення інкубації здійснювали аналіз результатів. Переглядали вміст всіх пробірок, відмічаючи наявність чи відсутність в них росту грибів.

Дослідження фунгібактерицидної активності проводились на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка».

5.3.1. Антимікробна активність 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів.

Для здійснення експериментального мікробіологічного скринінгу тіокарбамідів (3.23, 3.24 та 3.28 а-д, 3.29 а-д), карбамідів (3.21, 3.22) та амідів 1,4-нафтохінону (3.18-3.20 а-ж) обрано структури котрі за прогнозом програми PASS можуть проявляти деяку біологічну активність відносно мікроорганізмів, а саме інгібувати глюконат 2-дегідрогеназу (Див. стор. 50). Фунгіцидну та бактерицидну активність 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (2.1-2.3) досліджували з метою здійснення порівняльної характеристики біологічної активності структур синтезованих на їх основі.

Параметром оцінювання результатів фунгібактерицидної активності за методом дифузії речовини в агар є діаметр зони затримки росту мікроорганізмів: 11-15 мм – мікроорганізм малочутливий до дії речовини; 16-25 мм – мікроорганізм чутливий до дії речовини; >25 мм – мікроорганізм високочутливий до дії речовини.

Таблиця 36

Фунгібактерицидна активність досліджуваних сполук

| Сполука | Конц-я, % | Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм | | | | |
|---------|--------------|---|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | <i>E. coli</i> | <i>M. luteum</i> | <i>S. aureus</i> | <i>C. tenuis</i> | <i>A. niger</i> |
| 2.1 | 0,5 | 0 | 19,0 | 15,0 | 0 | 17,0 |
| | 0,1 | 0 | 10,0 | 10,0 | 0 | 0 |
| 2.2 | 0,5 | 0 | 19,0 | 12,0 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 8,0 | 0 | 0 |
| 2.3 | 0,5 | 0 | 15,7 | 21,0 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 10,0 | 12,0 | 0 | 0 |
| 3.19 а | 0,5 | 0 | 12,0 | 18,0 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 8,0 | 15,7 | 0 | 0 |
| 3.18 б | 0,5 | 0 | 11,0 | 17,0 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 11,0 | 0 | 0 |
| 3.20 в | 0,5 | 0 | 11,0 | 19,4 | 0 | 17,0 |
| | 0,1 | 0 | 9,0 | 10,0 | 0 | 8,0 |
| 3.20 г | 0,5 | 0 | 13,0 | 0 | 9,5 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 7,0 | 0 |
| 3.19 д | 0,5 | 0 | 12,0 | 13,0 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|--------|-----|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0,1 | 0 | 7,0 | 7,0 | 0 | 0 |
| 3.18 е | 0,5 | 0 | 18,0 | 14,0 | 11,0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 11,7 | 9,0 | 0 | 0 |
| 3.18 є | 0,5 | 0 | 9,0 | 7,5 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.20 ж | 0,5 | 0 | 22,0 | 9,4 | 19,0 | 17,0 |
| | 0,1 | 0 | 19,0 | 0 | 13,0 | 11,0 |
| 3.24 | 0,5 | 0 | 0 | 20,0 | 12,0 | 8,0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 8,0 | 0 | 0 |
| 3.21 | 0,5 | 0 | 10,0 | 18,0 | 11,0 | 8,0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.28 а | 0,5 | 0 | 19,5 | 12,0 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 14,0 | 8,0 | 0 | 0 |
| 3.29 в | 0,5 | 0 | 25,0 | 27 | 26,0 | 14,0 |
| | 0,1 | 0 | 17,0 | 19,4 | 19,0 | 7,0 |

Тестовані сполуки володіють помірною бактерицидною активністю відносно *M. luteum* та *S. aureus*. Грамнегативні бактерії *E. coli* виявились резистентними до усіх тестованих структур, а дріжджові гриби *C. tenuis* були резистентними лише до половини структур. Сполуки (**2.1**, **3.20 в**, **3.20 ж**) за концентрації 0,5% пригнічує ріст плісневих грибів *A. niger* із зоною затримки росту 17 мм відповідно. Сполука (**3.29 в**) проявила фунгіцидний ефект відносно *C. tenuis* із зоною затримки росту 26,0 мм.

Сполуки (**2.3**, **3.19 а**, **3.18 е**, **3.20 в**, **3.28 а**) володіють бактерицидним ефектом відносно *S. aureus* за досить низької концентрації – 31,2 мкг/мл. Значення мінімальної бактеріостичної концентрації сполуки (**3.29 в**) відносно *S. aureus* та *M. luteum* рівне 15,6 мкг/мл, а значення МБцК рівне 31,2 мкг/мл, відповідно дана структура володіє найпотужнішою біологічною активністю серед вибірки тест-структур відносно грампозитивних бактерій *S. aureus* та *M. luteum*.

Згідно результатів дослідження найменша концентрація сполуки (**3.20 ж**), що гальмує зростання тест-культури *A. niger* і найменша концентрація сполук (**3.20 ж**) та (**3.24**), що викликає фунгіцидний ефект відносно *C. tenuis* рівна 62,5 мкг/мл.

Таблиця 37

Показники мінімальної фунгібактерицидної концентрації і мінімальної фунгібактеріостатичної концентрації сполук методом серійних розведень

| №сп. | Культури мікроорганізмів | | | | | | | | | |
|--------|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | <i>E. coli</i> | | <i>S. aureus</i> | | <i>M. luteum</i> | | <i>C. tenuis</i> | | <i>A. niger</i> | |
| | МБсК, мкг/мл | МБцК, мкг/мл | МБсК, мкг/мл | МБцК, мкг/мл | МБсК, мкг/мл | МБцК, мкг/мл | МФсК, мкг/мл | МФцК, мкг/мл | МФсК, мкг/мл | МФцК, мкг/мл |
| 2.1 | + | + | 15,6 | 31,2 | 31,2 | 250,0 | 31,2 | * | 500,0 | * |
| 2.2 | + | + | 62,5 | 125,0 | 125,0 | 250,0 | 125,0 | * | + | + |
| 2.3 | + | + | 15,6 | 31,5 | 125,0 | 62,6 | 125,0 | 250,0 | + | + |
| 3.19 а | + | + | 15,6 | 31,2 | 125,0 | 250,0 | + | + | + | + |
| 3.18 б | + | + | + | 500,0 | + | 500,0 | + | + | + | + |
| 3.20 в | + | + | 31,2 | 62,5 | 32,1 | 62,5 | 250,0 | 500,0 | 125,0 | * |
| 3.20 г | + | + | 250,0 | 500,0 | 125,0 | 250,0 | 250,0 | 500,0 | + | + |
| 3.19 д | + | + | 31,2 | 62,5 | 62,5 | * | + | + | + | + |
| 3.18 е | + | + | 15,6 | 31,2 | 62,5 | 250,0 | + | 500,0 | + | + |
| 3.18 є | + | + | + | + | 125,0 | 500,0 | 125,0 | 250,0 | + | * |
| 3.20 ж | + | + | + | + | 500,0 | * | + | 62,5 | 62,5 | 500,0 |
| 3.24 | + | + | | 31,2 | 15,6 | 31,2 | 31,2 | 62,5 | 125,0 | * |
| 3.21 | + | + | 62,5 | 125,0 | 125,0 | 250,0 | 250,0 | 500,0 | 125,0 | 250,0 |
| 3.28 а | + | + | 31,2 | 62,5 | + | 125,0 | + | 500,0 | + | + |
| 3.29 в | + | + | 15,6 | 31,2 | 15,6 | 31,2 | 125,0 | 250,0 | * | + |

Позначення: «+» - в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму); «*» - в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено

Тест культури мікроорганізмів *S. aureus*, *M. luteum*, *C. tenuis*, *A. niger* проявили чутливість до більшості тестованих структур. Структури, які містять у своєму складі фрагмент: діетиламіну та карбазолу, характеризуються значною бактерицидною та фунгіцидною активністю по відношенню до тестованих культур мікроорганізмів.

5.3.2. Антимікробна активність 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів.

В результаті проведеного експериментального антимікробного скринінгу встановлено, що досліджувані сполуки проявляють вибіркочув антибактеріальну дію.

Усі 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (4.4 а-є) мають помірну бактерицидну активність щодо

грампозитивних бактерій *S. aureus*, *M. luteum* в концентрації 0,5%, про що свідчить діаметр зони затримки росту цих бактерій 15-27 мм. Найвищі показники бактерицидної активності характерні для сполук (4.4 г та 4.4 є) щодо *M. luteum*, діаметр зони затримки росту цих бактерій становить 27 та 25,4 мм, а мінімальна бактериостатична концентрація рівна 62,5 мкг/мл та мінімальна бактерицидна концентрація – 125 мкг/мл. Проте, культура грамнегативних бактерій *E. coli* виявилась резистентною до дії всіх досліджуваних сполук (4.4 а-є). Але жодна із тестованих сполук даного ряду не проявила фунгіцидної дії відносно *C. tenuis* та *A. niger*.

Таблиця 38

Фунгібактерицидна активність досліджуваних сполук

| Сполука | Конц-я, % | Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм | | | | |
|---------|--------------|---|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | <i>E. coli</i> | <i>M. luteum</i> | <i>S. aureus</i> | <i>C. tenuis</i> | <i>A. niger</i> |
| 4.4 б | 0,5 | 0 | 15,0 | 11,4 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.4 г | 0,5 | 0 | 27,0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 19,0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.4 е | 0,5 | 0 | 25,4 | 12,7 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 9,0 | 7,5 | 0 | 0 |
| 4.4 є | 0,5 | 0 | 0 | 15,3 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 8,4 | 0 | 0 |
| 4.7 в | 0,5 | 0 | 12,0 б/с | 22,0 | 0 | 15,0 |
| | 0,1 | 0 | 8,0 б/с | 12,0 | 0 | 8,0 |
| 4.7 г | 0,5 | 0 | 21,4 | 28,5 | 0 | 18,0 |
| | 0,1 | 0 | 12,0 | 19,5 | 0 | 8,0 |
| 4.7 д | 0,5 | 0 | 14,0 | 20,0 | 0 | 10,5 |
| | 0,1 | 0 | 9,0 | 7,5 | 0 | 0 |
| 4.7 е | 0,5 | 0 | 10,4 | 25,4 | 0 | 12,0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 18,4 | 0 | 7,0 |
| 4.7 є | 0,5 | 0 | 17,0 б/с | 27,5 | 0 | 16,5 |
| | 0,1 | 0 | 12,0 б/с | 22,0 | 0 | 7,0 |

| | | | | | | |
|--------|-----|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 4.8 а | 0,5 | 0 | 7,0 | 10 | 13,4 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 8,0 | 0 |
| 4.8 г | 0,5 | 0 | 15,0 | 18,4 | 16,0 | 8,0 |
| | 0,1 | 0 | 0 | 7,0 | 9,0 | 0 |
| 4.8 є | 0,5 | 0 | 14,4 | 25,5 | 17,0 | 9,0 |
| | 0,1 | 0 | 8,0 | 17,0 | 8,5 | 0 |
| 2.5 | 0,5 | 0 | 12,0 | 12,0 | 30,0 | 22,0 |
| | 0,1 | 0 | 7,7 | 0 | 26,0 | 12,0 |
| 2.4 | 0,5 | 0 | 17,0 | 13,0 | 29,0 | 16,0 |
| | 0,1 | 0 | 9,0 | 6,5 | 21,5 | 11,0 |
| 4.9 а | 0,5 | 0 | 10,0 | 14,4 | 19,0 | 15,0 |
| | 0,1 | 0 | 6,5 | 7,0 | 11,0 | 7,0 |
| 4.9 г | 0,5 | 0 | 11,0 | 17,5 | 16,0 | 12,0 |
| | 0,1 | 0 | 7,0 | 12,0 | 7,5 | 0 |
| 4.10 б | 0,5 | 0 | 17,0 | 19,5 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 11,0 | 13,0 | 0 | 0 |
| 4.10 в | 0,5 | 0 | 24,0 | 25,6 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 13,5 | 15,0 | 0 | 0 |
| 4.15 б | 0,5 | 0 | 19,0 | 18,6 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 11,0 | 10,0 | 0 | 0 |
| 4.16 в | 0,5 | 0 | 17,0 | 21,5 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 9,6 | 12,0 | 0 | 0 |
| 4.17 д | 0,5 | 0 | 12,5 | 12,4 | 0 | 0 |
| | 0,1 | 0 | 6,5 | 6,0 | 0 | 0 |

Досліджувані 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (**4.7 в-є**) володіють бактерицидою активністю щодо грампозитивних бактерій *S. aureus*, за усіх досліджуваних концентрації. Найвищі показники бактерицидної активності характерні для сполук (**4.7 г, е, є**) відносно тест-культури *S. aureus*, діаметр зони затримки росту цих бактерій становить 28,5, 25,4 та 27,5 мм відповідно. Найвищі показники бактерицидної активності відносно *M. luteum* характерні для сполуки (**4.7 г**), діаметр зони затримки росту цих бактерій становить 21,4 мм, а мінімальна бактериостатична

концентрація рівна 31,2 мкг/мл та мінімальна бактеріоцидна концентрація – 62,5 мкг/мл. Сполуки (**4.7 в-є**) характеризуються помірною фунгіцидною дією відносно *A. niger* із діаметром зони затримки росту 18,0-7,0 мм. Культури грамнегативних бактерій *E. coli* та дріжджових грибів *C. tenuis* виявились резистентними до дії всіх досліджуваних 2-(9H-карбазоліл-9)-3-амінокислотозаміщені-1,4-нафтохінони (**4.7 в-є**).

Сполуки (**2.5** та **2.4**) характеризується потужною фунгіцидною дією відносно дріжджових грибів *C. tenuis* та плісневих грибів *A. niger*, за низьких її концентрацій, а саме 7,8 мкг/мл та 3,9 мкг/мл, спостерігається антимікробний ефект відносно *S. aureus* та *C. tenuis*.

Таблиця 39

Показники мінімальної фунгібактерицидної концентрації і мінімальної фунгібактеріостатичної концентрації сполук методом серійних розведень

| №сп. | Культури мікроорганізмів | | | | | | | | | |
|--------|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | <i>E. coli</i> | | <i>S. aureus</i> | | <i>M. luteum</i> | | <i>C. tenuis</i> | | <i>A. niger</i> | |
| | МБсК, мкг/мл | МБцК, мкг/мл | МБсК, мкг/мл | МБцК, мкг/мл | МБсК, мкг/мл | МБцК, мкг/мл | МФсК, мкг/мл | МФцК, мкг/мл | МФсК, мкг/мл | МФцК, мкг/мл |
| 4.4 б | + | + | 125,0 | 250,0 | 62,5 | 125,0 | + | + | + | + |
| 4.4 г | + | + | 125,0 | 250,0 | 62,5 | 250,0 | + | + | + | + |
| 4.4 е | + | + | 125,0 | 250,0 | 62,5 | 250,0 | 500,0 | * | + | + |
| 4.4 є | + | + | 125,0 | 250,0 | 125,0 | 250,0 | + | + | + | + |
| 4.7 в | + | + | 3,9 | 7,8 | 62,5 | 125,0 | + | + | 500,0 | * |
| 4.7 г | + | + | 3,9 | 7,8 | 31,2 | 62,5 | 125,0 | 250,0 | 62,5 | 250,0 |
| 4.7 д | + | + | 15,6 | 31,2 | 125,0 | 250,0 | + | + | 500,0 | + |
| 4.7 е | + | + | 7,8 | 15,6 | 31,2 | 62,5 | * | 500,0 | 250,0 | 500,0 |
| 4.7 є | + | + | 3,9 | 7,8 | 31,2 | 62,5 | 125,0 | 250,0 | 125,0 | 500,0 |
| 4.8 а | + | + | 62,5 | 125,0 | * | 250,0 | + | + | + | * |
| 4.8 г | + | + | 15,6 | 31,2 | 62,5 | 125,0 | 62,5 | 125,0 | 250,0 | + |
| 4.8 є | + | + | 7,8 | 15,6 | 31,2 | 65,5 | 31,5 | 62,5 | 500,0 | + |
| 2.5 | + | + | 3,9 | 7,8 | + | + | 1,9 | 3,9 | 31,2 | 250,0 |
| 2.4 | + | + | 7,8 | * | + | * | 1,9 | 3,9 | 31,2 | 250,0 |
| 4.9 а | + | + | 62,5 | 125,0 | 62,5 | 125,0 | 15,6 | 62,5 | 125,0 | 500,0 |
| 4.9 г | + | + | 31,2 | 250,0 | 62,5 | 125,0 | 15,6 | 62,5 | 125,0 | 500,0 |
| 4.10 б | + | + | 15,6 | 31,2 | 62,5 | 125,0 | + | + | * | + |
| 4.10 в | + | + | 31,2 | 62,5 | * | 31,2 | * | + | + | * |
| 4.15 б | + | + | 125,0 | 2500 | 125,0 | * | + | 500,0 | + | + |

| | | | | | | | | | | |
|--------|---|---|-------|-------|-------|-------|-------|---|---|---|
| 4.16 в | + | + | 62,5 | 125,0 | 125,0 | * | 250,0 | + | + | * |
| 4.17 д | + | + | 125,0 | 250,0 | 125,0 | 250,0 | + | + | + | + |

Позначення: «+» - в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму); «*» - в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено

З поміж тестованих 2-піролідон-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів (**4.8 а, г, є**) сполука (**4.8 є**) проявила потужний бактерицидний ефект щодо грампозитивних бактерій *S. aureus* за концентрації 0,5% із зоною затримки росту 25,5 мм, а сполука (**4.8 г**) характеризується помірною антибактеріальною активністю відносно грампозитивних бактерій. Сполуки даного ряду характеризуються помірною фунгіцидною дією відносно *C. tenuis* із діаметром зони затримки росту. Дані структури відзначились не значним фунгіцидним ефектом відносно грибів *A. niger*.

Серед досліджуваних 2-R-3-аміно- та 2-R-3-тіокарбамід-1,4-нафтохінонів виявлено структури із значним антимікробним ефектом відносно грампозитивних бактерій *S. aureus* та *M. luteum*, а саме сполуки (**4.10 в** та **4.16 в**) характеризуються зоною затримки росту даних мікроорганізмів в межах 19 – 25,6 мм. Тест-культури *C. tenuis* та *A. niger* проявили стійкість до дії досліджуваних структур. Сполуки ряду 2-R-3-тіокарбамід-1,4-нафтохінонів (**4.15 б, 4.16 в** та **4.17 д**) не проявили бактерицидного ефекту відносно культури грамнегативних бактерій *E. coli*.

Найбільш вираженим антимікробним ефектом з поміж тестованих сполук характеризуються амінокислотні похідні заміщеного 1,4-нафтохінону. Це може бути зумовлено наявністю у їх структурі карбоксильної групи, що забезпечує потрапляння таких структур в різні метаболітичні шляхи мікроорганізмів.

5.4. Визначення рівня ембріонотоксичної дії.

Показником токсичності речовини є доза. Для тварин і людини вона визначається кількістю речовини, що викликає певний токсичний ефект. Отже чим менше токсична доза, тим вище токсичність.

Досить часто, використання біологічно активних речовин для боротьби із інфекційними захворюваннями чи профілактики обмежується їх високою токсичністю. Відповідно, терапевтично ефективна доза такого препарату в більшій мірі, приносить шкоду організму у порівнянні із лікувальним ефектом [247].

Отже, визначення токсодози перспективних речовин, із вираженою біологічною активністю, є одним із найважливіших завдань первинних доклінічних досліджень.

Для експерименту використовували зародки прісноводної риби в'юна *Misgurnus fossilis L.*, який широко використовується у дослідженні низки проблем сучасної біології та медицини [248, 249]. Коротка тривалість періоду ембріогенезу, легкість отримання статевих продуктів і відсутність труднощів в утриманні цих риб у лабораторних умовах пояснюють його використання. Відносно великі розміри яйцеклітини дозволяють спостерігати за періодами розвитку після запліднення і контролювати певні етапи поділу під бінокулярним мікроскопом [250, 251].

Для отримання ікри самкам внутрішньом'язево вводили хоріогонічний гонадотропін за 24-48 год до проведення експерименту [252]. Овуляція наступала через 36-40 год за температури 19-20°C. Самця декапітували, сім'яники подрібнювали і заливали відстояною водопровідною водою. Запліднення проводили за загально прийнятими методами [253-255] в чашках Петрі, розкладали по 100 ікринок в кожен дослідну чашку, добавляючи суспензію спермій [245]. Стадії розвитку контролювали візуально під бінокулярним мікроскопом МБС-10 з фотографічною насадкою (ScoreTek DCM310-A, 3M).

Через 5-10 хв після запліднення відмиті зиготи інкубували в фізіологічному розчині Гольтфретера (T=20-22°C), який містив розчини амідів 1,4-нафтохінону (**3.19 а**) та (**3.19 б**) у концентраціях 10^{-3} - 10^{-7} М.

* - Автор висловлює вдячність д.б.н., проф. Санагурському Д.І. та співробітникам кафедри біофізики та біотрансформатики (Національний університет ім. Івана Франка)

Морфологічні дослідження та дослідження на виживання піддослідних і контрольних об'єктів проводили за загальноприйнятими методами [254-257].

Досліди на виживання тривали протягом п'яти діб від моменту запліднення, до десяти діб після вилуплення. Середовище інкубації змінювали кожних 5 хв.

Вивчення впливу амінопохідних 1,4-нафтохінону на морфофункціональний стан зародкових клітин, а також на їхній розвиток дозволить зрозуміти механізм їхньої дії на клітини, цитотоксичні ефекти та оптимальні концентрації для розвитку здорових клітин. Для проведення досліду були відібрані похідні 1,4-нафтохінону із високими показниками антиоксидантної та антимікробної активностей.

Додавання до середовища інкубації зародків в'юна *Misgurnus fossilis L.* амідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.19 б**) у концентрації 10^{-3} М та 10^{-4} М, призводило до затримки поділу бластомерів, що супроводжувалося руйнуванням плазматичної мембрани зародків та виходом жовтка у перивітеліновий простір. Ймовірно, амідні похідні 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.19 б**) проникають через перивітелінову оболонку та плазматичну мембрану зародків, що супроводжується руйнуванням останньої і веде до загибелі зародка [258].

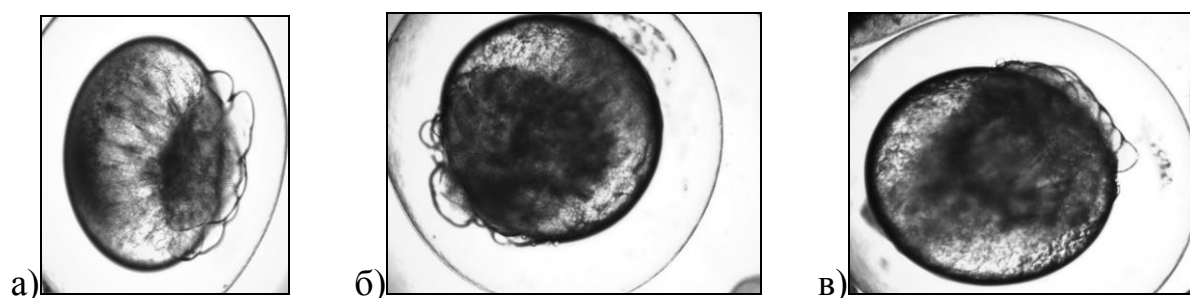


Рис. 16. Зародки в'юна на стадії 64 бластомерів за дії досліджуваних сполук: а) контроль, б) (**3.19 а**) у концентрації 10^{-5} М; в) (**3.19 б**) у концентрації 10^{-5} М.

Утворення двох бластомерів зародків за дії амідів 1,4-нафтохінону (**3.19 а**) та (**3.19 б**) у концентрації 10^{-5} М відбувалось з затримкою приблизно на 10 хв для

сполуки (**3.19 а**) та 20 хв за дії сполуки (**3.19 б**), у порівнянні з контрольними зародками (Рис. 16).

Наступні стадії поділу бластомерів не відповідали часовим нормам розвитку в контролі, де на 3,5 години розвитку чітко прослідковували утворення 64 бластомерів (6 поділ). Інкубація зародків у середовищі з амідними похідними 1,4-нафтохінону, в концентрації 10^{-5} М, зумовлювала затримку розвитку та, ймовірно, порушення структури плазматичної мембрани (Рис. 16).

При подальшій інкубації зародків в середовищі з додаванням досліджуваних розчинів тенденція до затримки розвитку не тільки зберігалася, але й зростала.

Проте, тільки у незначній кількості зародків (менше 5%) виявлено нормальне формування зародкових клітин. У личинок в'юна, які вижили у розчинах амідів 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.19 б**) в концентрації 10^{-5} М на першу добу спостерігали затримку розвитку, більша частина зародків були нерухомими. У більшості досліджуваних личинок через 1-2 доби після вилуплення спостерігали зміни хвостового відділу, який був коротшим, порівняно з інтактними, незначне збільшення розмірів голови. Личинки малорухливі, в окремих була порушена координація рухів та набряк перикарда (Рис. 17, 18).

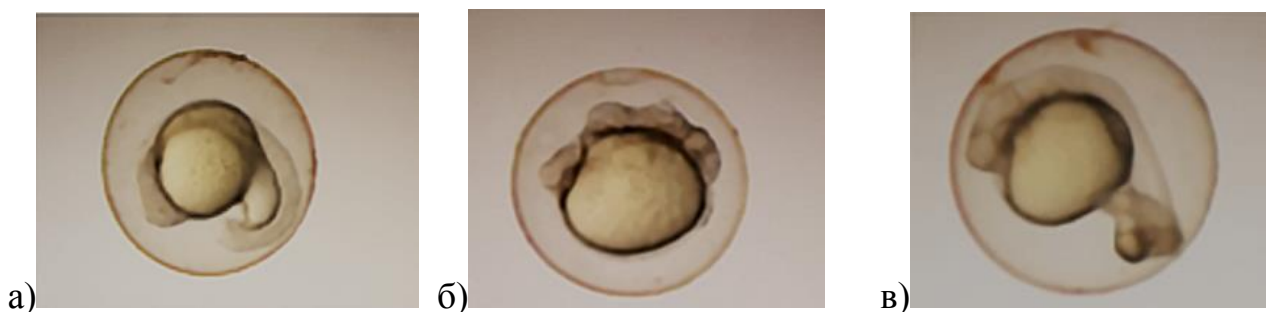


Рис. 17. Личинки в'юна на першу добу за дії амідних похідних нафтохінону: а) контроль, б) (**3.19 а**) у концентрації 10^{-5} М; в) (**3.19 б**) у концентрації 10^{-5} М.

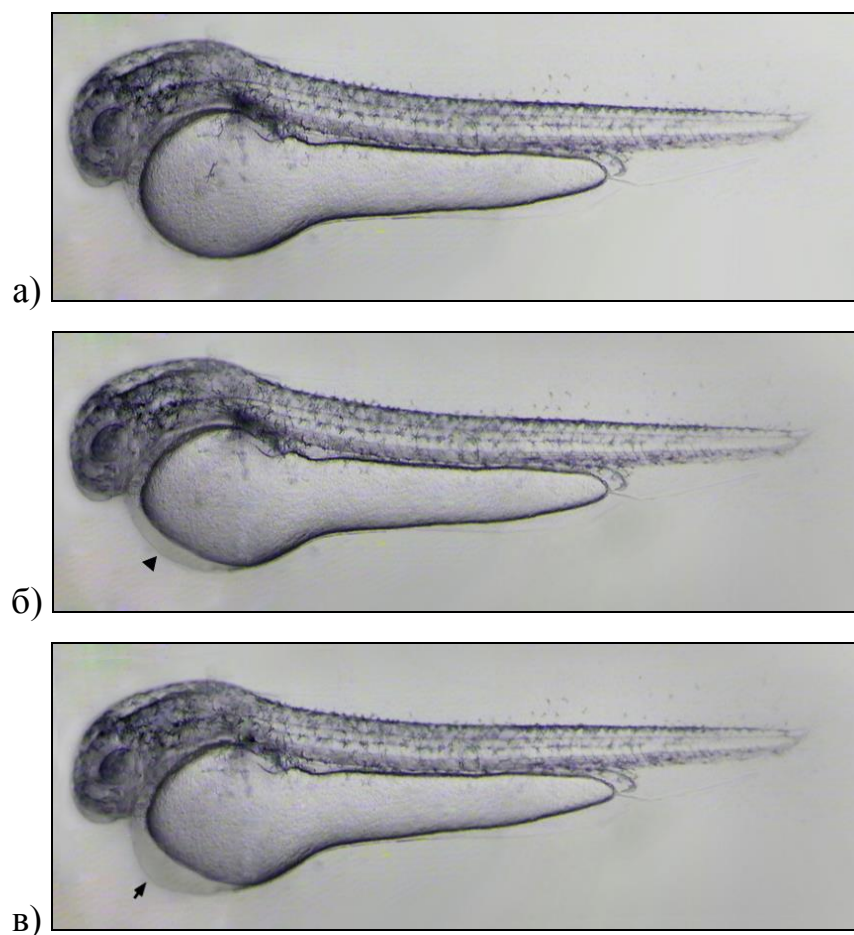


Рис. 18. Личинки в'юна на 3 добу розвитку за дії амідних похідних нафтохінонів в концентрації 10^{-5} М, де: а) – контроль; б) – **3.19 а**; в) – **3.19 б**.

За розвитку личинок в'юна, в середовищах з амідними похідними 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.19 б**) в концентраціях 10^{-6} та 10^{-7} М не спостерігали відхилень від норми. Зародки на третю добу розвитку були рухливими, з подовгастою формою тіла, розвиненими плавниками та зябрами, вираженою пігментацією.

У зародків, що розвивались у розчинах досліджуваних сполук (**3.19 а**) та (**3.19 б**), спостерігалася залежність між концентрацією досліджуваної речовини і ступенем затримки розвитку на наступних стадіях утворення бластомерів.

Досліджено, що амідні похідні 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.19 б**) за концентрації 10^{-3} - 10^{-5} М проявляють ембріотоксичні властивості, зумовлюють сповільнення та аномалії розвитку (деформування бластомерів, із втратою контакту з сусідніми зародковими клітинами) та призводить, в

подальшому, до виражених морфологічних змін зародків та личинок в'юна. Встановлено, що наявність морфолінового фрагмента в складі амідних похідних 1,4-нафтохінону зумовлює більш виражену ембріотоксичність порівняно з наявністю піперидинової групи в структурах даного ряду. Проте зародки та личинки кісткової риби в'юна, які розвивались в середовище інкубації амідних похідних 1,4-нафтохінону (**3.19 а** та **3.19 б**) за концентрації 10^{-6} та 10^{-7} М розвивались нормально та процес вилуплення відповідав часу розвитку контролю.

5.5. Висновки.

В результаті проведених експериментальних біологічних досліджень виявлено вісім антибактеріальних, три фунгіцидні, дев'ять антиоксидантних сполук, а також підтверджено відсутність ембріотоксичного ефекту за дії мікромольних концентрації амінопохідних 1,4-нафтохінону.

За даними досліджень *in vivo* дія 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-нафталеніл-2-аміно]-бутиратної кислоти на тлі рентгенівського опромінення та стресу зменшувала активність індукцибельної синтази оксиду азоту та пригнічувала перекисне окиснення ліпідів в слизових оболонках органів кишково-шлункового тракту, активацією ензимів ендогенної системи антиоксидантного захисту.

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 антимікробних 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 ди-*трет*-бутилгидроксифенільними фрагментами в C² і C³ 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 -лактamних 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-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінону **4** із калієвими солями амінокислот у воді.

7. Підтверджено, що електрофільність атома Карбону в положенні C³ у 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонах визначає його реакційну здатність і залежить від електронно-донорних властивостей замісника у положенні C² хіноїдного циклу.

8. За результатами біологічного скринінгу виявлено: вісім нових потужних антибактеріальних сполук, активних відносно грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum*; три структури із значним фунгіцидним ефектом відносно *Candida tenuis* та *Aspergillus 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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sharma U. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 2-amino-1,4-naphthoquinone using silica-supported perchloric acid (HClO₄-SiO₂) as a mild recyclable and highly efficient heterogeneous catalyst / U. Sharma, D. Katoch, S. Sood, N. Kumar, Singh B., A. Thakur, A. Gulati // *Indian J. Chem.* – 2013. – Vol. 52B. – P. 1431-1140.
2. Nasiri H.R. Design, synthesis, and biological testing of novel naphthoquinones as substrate-based inhibitors of the quinol/fumarate reductase from *Wolinella succinogenes* / H.R. Nasiri, M.G. Madej, R. Panisch, M. Lafontaine, J.W. Bats, C.R.D. Lancaster, H. Schwalbe // *J. Med Chem.* – 2013. – Vol. 56, № 23. – P. 9530-9541.
3. Sritrairat N. Antifungal activity of lawsone methyl ether in comparison with chlorhexidine / N. Sritrairat, N. Nukul, P. Inthasame, A. Sansuk, J. Prasirt, T. Leewatthanakorn, U. Piamsawad, A. Dejrudee, P. Panichayupakaranant, K. Pangsomboon, N. Chanowanna, J. Hintao, R. Teanpaisan, W. Chaethong, P. Yongstar, N. Pruphetkaew, V. Chongsuvivatwong, W. Nittayananta // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 90-96.
4. Ibis C. Nucleophilic substitution reactions of 1,4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S,S-, N-, and N,S-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives / C. Ibis, A.F. Tuyun, H. Bahar, S.S. Ayla, M.V. Stasevych, R.Y. Musyanovych, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 2140-2149.
5. Mahapatra A. Synthesis and HIV- 1 reverse transcriptase inhibition activity of 1,4-naphthoquinone derivatives / A. Mahapatra , T. Tshikalange, J. Meyer, N. Lall // *Chem. Nat. Compd.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 883-887.
6. Kapadia G.J. Chemoprevention of skin cancer: effect of *Lawsonia inermis* L. (Henna) leaf powder and its pigment artifact, lawsone in the Epstein- Barr virus early antigen activation assay and in two-stage mouse skin carcinogenesis models /

G.J. Kapadia, G.S. Rao, R. Sridhar, E. Ichiishi, M. Takasaki, N. Suzuki, T. Konoshima, A. Iida, H. Tokuda // *Anti-Cancer Agent Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13, № 10. – P. 1500-1507.

7. Pérez E. Synthesis and pharmacophore modeling of naphthoquinone derivatives with cytotoxic activity in human promyelocytic leukemia HL-60 cell line / E. Pérez, R. Díaz, A. Estévez, A. Ravelo, J. García, L. Pardo, M. Campillo // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 696-706.

8. Bhasin D. Anticancer activity and SAR studies of substituted 1,4-naphthoquinones / D. Bhasin, S.N. Chettiar, J.P. Etter, M. Mok, P.K. Li // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, № 15. – P. 4662-4669.

9. Oramas-Royo S. Synthesis and cytotoxic activity of metallic complexes of lawsone / S. Oramas-Royo, C. Torrejón, I. Cuadrado, R. Hernández-Molina, S. Hortelano, A. Estévez-Braun, B. de las Heras // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, № 9. – P. 2471-2477.

10. Schuck D.C. Biological evaluation of hydroxynaphthoquinones as anti-malarials / D.C. Schuck, S.B. Ferreira, L.N. Cruz, D.R. da Rocha, M.S. Moraes, M. Nakabashi, P.J. Rosenthal, V.F. Ferreira, C.R.S. Garcia // *Malar. J.* – 2013. – Vol. 12, № 234. – P. 1-6.

11. García-Barrantes P.M. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocene-naphthoquinones as antiplasmodial agents / P.M. García-Barrantes, G.V. Lamoureux, A.L. Pérez, R.N. García-Sánchez, A.R. Martínez, A. San Feliciano // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 70. – P. 548-557.

12. Rahmoun N.M. Antibacterial and antifungal activity of lawsone and novel naphthoquinone derivatives / N.M. Rahmoun, Z. Boucherit-Otmani, K. Boucherit, M. Benabdallah, D. Villemin, N. Choukchou-Braham // *Med. Maladies Infect.* – 2012. – Vol. 42, № 6. – P. 270-275.

13. Camara C. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]naphthoquinone and derivatives / C. Camara, T. Silva, T. Silva, R. Martins, T. Barbosa, A. Pinto, M. Vargas // *An Acad. Bras. Cienc.* – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 329-334.
14. Baramée A. Synthesis and *in vitro* activities of ferrocenic aminohydroxynaphthoquinones against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum* / A. Baramée, A., M. Mortuaire, L. Pelinski, S. Tomavo, J. Brocard // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 1294-1302.
15. Vinothkumar S.P. Antioxidant effect of synthetic hydroxy naphthoquinone derivatives / S.P. Vinothkumar, K. Murali, G.J. Kumar // *J. Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 3, № 11. – P. 2784-2787.
16. Frederick L. Crane biochemical functions of coenzyme Q10 / Frederick L. Crane // *Journal of the American College of Nutrition.* – 2001. – Vol. 20, № 6. – P. 591-598.
17. Lee H.J. Synthesis and cytotoxicity evaluation of substituted pyridazino[4,5-*b*]phenazine-5,12-diones and tri/tetra-azabenzofluorene-5,6-diones / H.J. Lee, J.S. Kim, M.E. Suh, H.J. Park, S.K. Lee, H.K. Rhee, H.J. Kim, E.K. Seo, C.Kim, C.O. Lee, H.Y.P. Choo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 168-174.
18. Kumagai Y. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications / Y. Kumagai, Y. Shinkai, T. Miura, A.K. Cho // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 221-247.
19. López L.I. Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales / L. López, E.Leyva, R. García // *Rev. Mex. Cienc. Farm.* – 2011. – Vol. 42, № 1. – P. 6-17.
20. Saeed S.M.G. A new method for the isolation and purification of lawsone from *Lawsonia inermis* and its ROS inhibitory activity / S.M.G. Saeed, S.A. Sayeed, S. Ashraf, S. Naz, R. Siddiqi, R. Ali, M.A. Mesaik // *Pakistan J. Bot.* – 2013. Vol. 45, № 4. – P. 1431-1436.
21. De Paiva S.R. Plumbagin quantification in roots of *Plumbago scandens* L. obtained by different extraction techniques / S.R. de Paiva, L.A. Lima,

M.R. Figueiredo, M.A.C. Kaplan // An Acad. Bras. Cienc. – 2004. – Vol. 76, № 3. – P. 499-504.

22. Yusuf M. Assessment of colorimetric, antibacterial and antifungal properties of woollen yarn dyed with the extract of the leaves of henna (*Lawsonia inermis*) / M. Yusuf, A. Ahmad, M. Shahid, M.I. Khan, S.A. Khan, N. Manzoor, F. Mohammad // J. Clean. Prod. – 2012. – Vol. 27. – P. 42-50.

23. Padhye S. Perspectives on medicinal properties of plumbagin and its analogs / S. Padhye, P. Dandawate, M. Yusufi, A. Ahmad, F.H. Sarkar // Med. Res. Rev. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1131-1158.

24. Aithal B.K. Juglone, a naphthoquinone from walnut, exerts cytotoxic and genotoxic effects against cultured melanoma tumor cells / B.K. Aithal, M.R. Kumar, B.N. Rao // Cell Biol. Int. – 2009. – Vol. 33, № 10. – P. 1039-1049.

25. Jain M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Tecomella undulata*- / M. Jain, R. Kapadia, R.N. Jadeja, M.C. Thounaojam, R.V. Devkar, S.H. Mishra // Asian Pac. J. Tropical Biome. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. S1918-S1923.

26. Pekin G. Determination of naphthazarin derivatives in endemic Turkish *Alkanna* species by reversed phase high performance liquid chromatography / G. Pekin, M. Ganzera, S. Senol, E. Bedir, K.S. Korkmaz, H. Stuppner // Planta Med. – 2007. - Vol. 73, № 3. – P. 267-272.

27. Yakubovskaya A.Y. Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of compounds of the naphthazarin series / A.Y. Yakubovskaya, N.D. Pokhilo, V.F. Anufriev, M.M. Anisimov // Pharm. Chem. J. – 2009. - Vol. 43, № 7. – P. 396-398.

28. Stafford D.W. Vitamin K supplementation during oral anticoagulation: cautions / D.W. Stafford, H. Roberts, C. Vermeer // Blood – 2007. – Vol. 109. – P. 3607.

29. Murakami K. Effect of hydroxy substituent on the prooxidant action of naphthoquinone compounds / Murakami Keiko, Haneda Miyako, Iwata Shouko, Yoshino Masataka // *Toxicol. in vitro* – 2010. – Vol. 24, - № 3. – P. 905–909.
30. Hakura A. Mutagenicity and cytotoxicity of naphthoquinones for Ames Salmonella tester strains / Hakura Atsushi, Mochid, Hisatoshi, Tsutsui Yoshie, Yamatsu Kiyomi // *Chem. Res. Toxicol.* – 1994. – Vol. 7, № 4. – P. 559–567.
31. McMillan D.C. Role of oxidant stress in lawsone induced hemolytic anemia / D.C. McMillan, S.D. Sarvate, J.E. Oatis Jr., D.J. Jollow // *Toxicol. Sci.* – 2004. – Vol. 82, № 2. – P. 647-655.
32. Bergeron F. Near-UV photolysis of 2-methyl-1,4-naphthoquinone-DNA duplexes: characterization of reversible and stable interstrand cross-links between quinones and adenine moieties / F. Bergeron, K. Klarskov, D.J. Hunting, J.R. Wagner // *Chem. Res. Toxicol.* – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 745-756.
33. Ashnagar A. Isolation and characterization of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone) from the powdered leaves of henna plant marketed in Ahwaz city of Iran / A. Ashnagar, A. Shiri // *Int. J. Chem. Tech. Res.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1941-1944.
34. Valle-Bourroueta G. Magnetic interactions as a stabilizing factor of semiquinone species of lawsone by metal complexation / G. Valle-Bourroueta, V.M. Ugalde-Saldívar, M. Gómez, L.A. OrtizFrade, I. González, C. Frontana // *Electrochim. Acta.* – 2010. – Vol. 55, № 28. – P. 9042-9050.
35. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann. Nutr. Metab.* – 2012. – Vol. 61. – P. 213–218.
36. Kappus H. Toxic drug effects associated with oxygen metabolism: Redox cycling and lipid peroxidation / H. Kappus, H. Sies // *Experientia.* – 1981. - Vol. 37. – P. 1233–1241.

37. Rooseboom M. Enzyme-catalyzed activation of anticancer prodrugs / M. Rooseboom, J.N. Commandeur, N.P. Vermeulen // *Pharmacol. Rev.* – 2004. - Vol. 56, № 53. – P. 102.
38. Ernster L. DT Diaphorase: A historical review. *Chem. Scr.* – 1987. - Vol. 27A. – P. 1–13.
39. Thor H. The metabolism of menadione (2-methyl-1,4-naphthoquinone) by isolated hepatocytes. A study of the implications of oxidative stress in intact cells. / H. Thor, M.T. Smith, P. Hartzell, G. Bellomo, S.A. Jewell, S. Orrenius // *J. Biol. Chem.* – 1982. - Vol. 257. – P. 12419–12425.
40. Klaus V. 1,4-Naphthoquinones as inducers of oxidative damage and stress signaling in HaCaT human keratinocytes / V. Klaus, T. Hartmann, J. Gambini, P. Graf, W. Stahl, A. Hartwig, L.O. Klotz // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. - Vol. 496, № 93. – P. 100.
41. Od’Arcy Doherty M. Mechanisms of toxicity of 2- and 5-hydroxy-1, 4-naphthoquinone; absence of a role for redox cycling in the toxicity of 2-hydroxy-1, 4-naphthoquinone to isolated hepatocytes / M. Od’Arcy Doherty, A. Rodgers, G.M. Cohen // *J. Appl. Toxicol.* – 1987. - Vol. 7. – P. 123–129.
42. Ashnagar A. Isolation and characterization of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone) from the powdered leaves of henna plant marketed in Ahwaz city of Iran / A. Ashnagar, A. Shiri // *Int. J. ChemTech. Res.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1941–1944.
43. Rooseboom M. Enzyme-catalyzed activation of anticancer prodrugs / M. Rooseboom, J.N. Commandeur, N.P. Vermeulen // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56. – P. 53–102.
44. Ferreira Ronize Andréia New naphthoquinones and an alkaloid with in vitro activity against *Toxoplasma gondii* RH and EGS strains / Ferreira Ronize Andréia, de Oliveira Alaide Braga, Gualberto Simone Andrade, Miguel Del Corral José M., Fujiwara Ricardo Toshio, Gazzinelli Guimarães Pedro Henrique, de Almeida Vitor

Ricardo Wagner // *Experimental Parasitology* – 2012. – Vol. 132, № 4, - P. 450–457.

45. Tandon Vishnu 'On water' assisted synthesis and biological evaluation of nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents / Tandon Vishnu, Maurya Haradesh, Verma Manoj, Kumar Rohitashw, Shukla Praveen // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2010. – Vol. 45, № 6. – P. 2418–2426.

46. Hyun-Jung Lee Synthesis and cytotoxicity evaluation of 2-amino- and 2-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione derivatives / Hyun-Jung Lee, Myung-Eun Suh, Chong-Ock Lee // *Bioorg. Med. Chem. J.* – 2003. – Vol. 11. - P. 1511-1519.

47. Young-Shin Kim Synthesis and cytotoxicity of 6,11-dihydro-pyrido- and 6,11-dihydro-benzo[2,3-b]-6,11-dion derivatives / Young-Shin Kim, Se-Young Park, Huyn-Jung Lee, Myung-Eun Suh, Dieter Schollmeyer, Chong-Ock Lee // *Bioorg. Med. Chem. J.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1709-1714.

48. van Hest R. Hepatotoxicity of rifampin-pirazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment / R/ van Hest, H. Baers, S. Kik, H. van Gerven, M.C. Trompenaars, N. Kalisvaart, S. Keizer, M. Borgdorff, M. Mensen, F. Cobelens // *Clin Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 488-496.

49. Prince M.I. Hepatitis and liver dysfunction with rifamicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis / M.I. Prince, A.D. Burt, D.E.J. Jones // *Gut* – 2002. – Vol. 50, № 3. – P. 436-436.

50. Steven J. Gould Revised structures for the kinamicin antibiotics: 5-diazobenzo[b]fluorenes rather than benzo[b]carbazole cyanamides / Steven J. Gould, Nuria Tamayo, Chris R. Melville and Martha C. Cone // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116. – P. 2207-2208.

51. Goverdhan Surineni Design and synthesis of novel carbazole tethered pyrrole derivatives as potent inhibitors of mycobacterium tuberculosis / Goverdhan

Surineni, Perumal Yogeeswari, Dharmarajan Sriram, Srinivas Kantevari // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25. – P. 485–491.

52. Masataka Itoigawa Antitumor agents. carbazole alkaloid murrayaquinone A and related synthetic carbazolequinones as cytotoxic agent / Masataka Itoigawa, Yoshiki Kashiwada, Chihiro Ito, Hiroshi Furukawa, Yoko Tachibana, Kenneth F. Bastow and Kuo-Hsiung Lee // *J. of Natural Products* – 2000. – Vol. 63, № 7. – P. 893-897.

53. Tomiyasu Murata Inhibitory effect of carbazolequinone derivatives on lipopolysaccharide and interferon- γ -induced nitric oxide production in mouse macrophage RAW264.7 cells / Tomiyasu Murata, Susumu Kohno, Chihiro Ito, Masataka Itoigawa, Ayumi Sugiura, Kiyomi Hikita, Norio Kaned // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1204-1213.

54. Głuszynska A. Biological potential of carbazole derivatives / Agata Głuszynska // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 94. – P. 405-426.

55. Howlett D.R. Common structural features determine the effectiveness of carvedilol, daunomycin and rolitetracycline as inhibitors of Alzheimer β -amyloid fibril formation / D.R. Howlett, A.R. George, D.E. Owen, R.V. Ward, R.E. Markwell // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 343. – P. 419-423.

56. Li-Chai Chen Synthesis and antiproliferative evaluation of amide-containing anthraquinone, xanthone, and carbazole / Li-Chai Chen, Shin-Hun Juang, Ken-Ming Chang, Cherng-Chyi Tzeng, Jih-Jung Chen, I-Li Chen, Tai-Chi Wang // *Chem. Pharm. Bull.* – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 106-111.

57. Caruso A. Synthesis and evaluation of cytotoxic activities of new guanidines derived from carbazoles / A. Caruso, M.S. Sinicropi, J.C. Lancelot, H. El-Kashef, C. Saturnino, G. Aubert, C. Ballandonne, A. Lesnard, T. Cresteil, P. Dallemagne // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24. – P. 467-472.

58. Патент UA № 107652, МПК: A61P 33/00, A61P 31/00, C07D 487/04, C07D 401/04, A61P 29/00, A61P 35/00, C07D 209/86, A61K 31/403, C07D

209/88, Сполуки карбазолу і терапевтичне застосування вказаних сполук, Гурова К., Пурмал А., Такер Д., Бурхарт К., Гудков А., Бродські Л., Свіридов С., Власник(и): ІНКУРОН, ЛЛС; заявл. 10.06.2011; опубл. 10.02.2015, Бюл. № 3.

59. Saturnino C. Synthesis and biological evaluation of new n-alkylcarbazole derivatives as STAT3 inhibitors: Preliminary study / C. Saturnino, C. Palladino, M. Napoli, M.S. Sinicropi, A. Botta, M. Sala, A. Carcereri de Prati, E. Novellino, H. Suzuki // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 60. – P. 112-119.

60. Siva Senthil Kumar Boominathan An Iron-catalyzed cascade approach to benzo [b] carbazole synthesis followed by 1,4-sulfonyl migration / Siva Senthil Kumar Boominathan, Gopal Chandru Senadi, Jaya Kishore Vandavasi, Jeff YiFu Chen, Jeh-Jeng Wang // *Chem. Eur. J.* – 2015. – Vol. 21. – P. 3193 – 3197.

61. Tripathi D. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies / Tripathi D., Hayes P.C. // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 655-667.

62. Венкатараман К. Химия синтетических красителей, Том 5, перевод с английского: - Ленинград, изд. «Химия», 1977. 432 с.

63. Robertsii L. The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans / L. Robertsii, J. Oates, M. Linton, S. Fazio, B. Meador, M. Gross, Y. Shyr, J. Morrow // *FRBM J.* – 2007. – Vol. 43, № 10. – P. 37-46.

64. Brigelius-Flohé R. Vitamin E: function and metabolism / R. Brigelius-Flohé, M.G. Traber // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13, № 10. – P. 1145-55.

65. Iuliano L. Bioavailability of Vitamin E as Function of Food Intake in Healthy Subjects: Effects on Plasma Peroxide-Scavenging Activity and Cholesterol-Oxidation Products / Iuliano L., Micheletta F., Maranghi M., Frati G., Diczfalusy U., Violi F. // *ATVB J.* – 2001. – Vol. 21, № 10. – P. e34-e37.

66. Burton G. W. Autoxidation of biological molecules: Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro / G.W. Burton, K.U. Ingold // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – Vol. 21, № 103. – P. 6472-6477.
67. Колесников А.В. Интетический прямой антиоксидант іонол как перспективное антикатаральное средство / А.В. Колесников // *Российский медико-биологический вестник имени академіка И.П. Павлова*, – 2012. – №3. – С. 158-165.
68. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов / Эмануэль Н.М. - М.: Наука, 1977. – 416 с.
69. Wurm G. 2-(3,5-Di-tret-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphtoquinone as 5-lipoxygenase inhibito / G. Wurm // *Arch. Parm.* – 1991. – Vol. 324, № 8, – P. 491-495.
70. Wurm G. Methylated 2-aryl-1,4-naphtoquinone derivatives with diminished antioxidative activity / G. Wurm, S. Schwandt // *Pharmazie.* – 2003. – Vol. 58. – P. 531-538.
71. Kartoflitskaya A. Synthesis, antihypoxic and antiischaemic activity of some amino acid derivatives of 2-chloro-1,4-naphthoquinone / A. Kartoflitskaya, G. Stepanyuk, V. Yushkova, N. Marintsova, V. Novikov // *Chem. Pharmaceutical J.* – 1997. – Vol. 31, № 6. – P. 17-18.
72. Da Silva Júnior E.N. On the search for potential anti-Trypanosoma cruzi drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions / E.N. Da Silva Júnior, I.M. de Melo, E.B. Diogo, V.A. Costa, J.D. de Souza Filho, W.O. Valença, C.A. Camara, R.N. de Oliveira, ‘A.S. de Araujo, F.S. Emery, M.R. dos Santos, C.A. de Simone, R.F. Menna-Barreto, S.L. de Castro // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 52. – P. 304-312.
73. Neves A.P. Exploring the DNA binding/cleavage, cellular accumulation and topoisomerase inhibition of 2-hydroxy-3-(aminomethyl)-1,4-naphthoquinone

Mannich bases and their platinum(II) complexes / A.P. Neves, M.X. Pereira, E.J. Peterson, R. Kipping, M.D. Vargas, F.P. Silva-Jr, J.W. Carneiro, N.P. Farrell // J. Inorg. Biochem. – 2013. – Vol. 119. – P. 54-64.

74. Mather M.W. Uncovering the molecular mode of action of the antimalarial drug atovaquone using a bacterial system / M.W. Mather, E. Darrouzet, M. Valkova-Valchanova, J.W. Cooley, M.T. McIntosh, F. Daldal, A.B. Vaidya // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 29. – P. 27458-27465.

75. Kessl J.J. Parameters determining the relative efficacy of hydroxynaphthoquinone inhibitors of the cytochrome bc1 complex / J.J. Kessl, N.V. Moskalev, G.W. Gribble, M. Nasr, S.R. Meshnick, B.L. Trumpower // BBA-Bioenergetics. – 2007. – Vol. 1767, № 4. – P. 319-326.

76. Fivelman Q.L. Modified fixed-ratio isobologram method for studying in vitro interactions between atovaquone and proguanil or dihydroartemisinin against drugresistant strains of *Plasmodium falciparum* / Q.L. Fivelman, I.S. Adagu, D.C. Warhurst // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, № 11. – P. 4097-4102.

77. Garnier T. *In vivo* studies on the antileishmanial activity of buparvaquone and its prodrugs / T. Garnier, A. Mäntylä, T. Järvinen, J. Lawrence, M. Brown, S. Croft // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 60, № 4. – P. 802-810.

78. Andrade M.L. Estudio sintético y caracterización por infrarrojo de derivados 2-(amino)-1,4-naftoquinona y se evaluación bacteriológica preliminary / M.L. Andrade, L.I. López, A. Saénz // TIP Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol. – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 75-82.

79. López-López L.I. Ultrasonic and microwave assisted synthesis of nitrogen-containing derivatives of juglone as potential antibacterial agents / L.I. López-López, J.J. Vaquera García, A. Sáenz-Galindo, S.Y. Silva Belmares // Lett. Org. Chem. – 2014. – Vol. 11, № 8. – P. 573-582.

80. Neves A.P. Novel aminonaphthoquinone Mannich bases derived from lawsone and their copper(II) complexes: synthesis, characterization and antibacterial activity / A.P. Neves, C.C. Barbosa, S.J. Greco, M.D. Vargas, L.C. Visentin, C.B. Pinheiro, A.S. Mangrich, J.P. Barbosa, G.L. da Costa // J. Braz. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 20, № (4). – P. 712-727.
81. Camara C. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]-naphthoquinone and derivatives / C. Camara, T. Silva, T. Silva, R. Martins, T. Barbosa, A. Pinto, M. Vargas // An Acad. Bras. Cienc. – 2008. Vol. 80, № 2. – P. 329-334.
82. Bruce Martin R. 2-Amino-1,4-naphthoquinone as a model compound for actinomycins / R. Bruce Martin // BBA (Biochemia et Biophysica Acta) – 1964. – Vol. 91, № 4. - P. 642-644.
83. Комаровська-Порохнявець О.З. Синтез та біологічна активність сульфота амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону: дис... канд. хім. наук.: 02.00.03 / Олена Зорянівна Кумаровська-Порохнявець – Л., - 2008. – 151 с.
84. Руда Н.В. Дослідження гострої токсичності нових амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону / Н.В. Руда, О.П. Драпак, Г.І. Степанюк // Укр. біофарм. журн. – 2013. - №3(26). – С. 31-34.
85. Абдеррахім Е.І. Синтез та біологічна активність нових амінокислотних похідних 1,4- нафтохінону: дис... канд. фарм. наук: 15.00.02./ Абдеррахім Ель Ібіс. / – Л., 2004. – 139 с.
86. Rohayati R. Synthesis and characterization studies of novel amino acid derivatives / R. Rohayati, S. Mond, Y. Mond, K. Wan Mond Wan Mohamed Zin // Prosoding Seminar Kimia Bersama UKM-ITB VIII – 2009. – P. 248-253.
87. Журахівська Л.Р. Синтез та біологічна активність нових 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінонів з амінокислотами та гетероциклічними фрагментами: дис... канд. хім. наук: 02.00.03. / Леся Романівна Журахівська –Л., 2004. – 118 с.

88. Марінцова Н.Г. Синтез та властивості деяких фосфоро- і сірковмісних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону: дис... канд. хім. наук: 02.00.03. / Наталія Геннадіївна Марінцова –Л., 1997. – 138 с.
89. Біологічна активність амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону: Вісник Національного медичного університету, матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Актуальні питання фармакології»] / Миколів О.Б., Журахівська Л.Р., Марінцова Н.Г., Губицька І.І., Болібрух Л.Д., Новіков В.П., Шеремета Р.О., Степанюк Г.І. // - Вінниця. – 2007. – № 11(2/2). – С.791-792.
90. Генега А. Вплив амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону на мембранопов'язані процеси впродовж ембріогенезу в'юна: дис. канд. біол. наук: 03.00.02. / А. Генега– Л., 1212. – 160 с.
91. Kongkathip B. Synthesis of novel naphthoquinone aliphatic amides and esters and their anticancer evaluation / B. Kongkathip, S. Akkarasamiyo, K. Hasitapana // Med. Chem. – 2013. – Vol. 60. – P. 271-284.
92. Pradidphol N. First synthesis and anticancer activity of novel naphthoquinone amides / N. Pradidphol, N. Kongkathipa, P. Sittikul // Medicinal Chemistry – 2012. – Vol. 49. – P. 253-270.
93. Wellington K. W. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones / K.W. Wellington // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. – P. 20309-20338.
94. Wu C.C. Structural basis of type II topoisomerase inhibition by the anticancer drug topotecan / C.C. Wu, T.K. Li, L. Farh // Science. – 2011. – Vol. 333. – P. 459-462.
95. Mohamed I. Hegab X-ray structure and Pharmacological activity of some 6,6-disubstituted chromeno[4,3-b] and chromeno-[3,4-c]-quinolines / Mohamed I. Hegab, Abdel-Samee M. AbdelFattah, Nabil M. Yousef, Synthesis // Archiv der Pharmazie, Chem. in Life Sciences – 2007. – Vol. 340, № 8. – P. 396-399.

96. Nadeem Siddiqui Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N- (substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives / Nadeem Siddiqui, M. Shamsher Alam, Waquar Ahsan // *Acta Pharma.* – 2008. – Vol. 58. – P. 445-454.
97. Galewicz-Walesa K. and Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1, 2, 4-triazol-3-yl) - cyclohexane-2-carboxylic acid / K. Galewicz-Walesa, A. Pachuta-Stec // *Medical Academy in Lublin* – 2003. – Vol. 9. – P. 118-125.
98. Moise M. Synthesis and antimicrobial activity of some new (sulfonamidophenyl)-amide derivatives of N-(4-nitrobenzoyl)-Phenylalanine / Mihaela Moise, Valeriu Sunel, Lenuta Profire, Marcel Popa, Catalina Lionte// *Farmacia* – 2008. – Vol. LVI., № 3. – P. 283-289.
99. Warnecke A. Cleavage profile and antitumor efficacy of an albumin- binding prodrug of methotrexate that is cleaved by plasmin and cathepsine B / Andre Warnecke, Iduna Fichtner, Gretel Sab, Felix Kratz // *Archiv der Pharmazie, Chemistry in Life Sciences* – 2007. – Vol. 340, № 8. – P. 389-395.
100. Naik T.A. Studies on Synthesis of Pyrimidine Derivatives and their Pharmacological Evaluation / T.A. Naik, K.H. Chikhalia // *E-Journal of Chemistry* – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 60-66.
101. Rehse K. New 1H-pyrazole-4-carboxamides with antiplatelet activity / Klaus Rehse, Joscha Kotthaus, Laleh Khadembashi // *Archiv der Pharmazie, Chem. in Life Sciences* – 2009. – Vol. 340, № 8. – P. 27-30.
102. Narasimhan B. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations / Narasimhan B., Belsare D., Pharande D., Mourya V., Dhake A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 827-834.
103. Livermore David M. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *CMR* – 1995. – Vol. 8, № 4. – P. 557-584.

104. Heesemann J. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. *Infection*. – 1993. – Vol. 21, № 1. – P. 4-9.
105. Reppe W. Vinylierung Organic ChemuytriJustus. Liebigs Ann. Chem. – 1955. – Vol. 596, № 1. – P. 138.
106. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ/ Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. //— М.: Химия, – 2001. – 192 с.
107. Buccafusco J.J. Disconnection between activation and desensitization of autonomic nicotinic receptors by nicotine and cotinine / J.J. Buccafusco, L.C. Shuster, A.V. Terry // *Neuroscience Letters* – 2007. – Vol. 413, № 1. – P. 68–371.
108. Buccafusco J.J. Desensitization of nicotinic acetylcholine receptors as a strategy for drug development / J.J. Buccafusco, J.W. Beach, A.V. Terry // *JPET* – 2009. – Vol. 328, № 2. – P. 364–370.
109. Черних В.П. Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія / За заг. ред. В.П. Черних. - Х., 2008. – 752 с.
110. Dixit P.P. Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluoro-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents / P.P. Dixit, V.J. Patil, P.S. Nair, S. Jain, N. Sinha, S.K. Arora // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41. – P. 423-428.
111. Джемаль О. Антимикробная активность некоторых производных тиомочевины и их никель и медь комплексы / Джемаль Озер, Джевдет Акбай // *Молекулы* – 2009. - № 14. - С. 519-527.
112. Struga M. Synthesis and pharmacological activity of urea and thiourea derivatives of 4-azatricyclo [5.2. 2.0 (2, 6)] undec-8-ene-3, 5-dione / M. Struga, J. Kossakowski, E. Kedzierska, S. Fidecka, J. Stefańska // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2007. – Vol. 55, № 5. – P. 796-799.
113. Mahajana A. Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential antimalarial and anticancer agents / Aman

- Mahajana, Susan Yehb, Margo Nellc, Constance E.J. van Rensburgc, Kelly Chibalea // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 20. – P. 5683-5685.
114. Ettari R. Synthesis and anti-HIV activity evaluation of new phenyl ethyl thiourea (PET) derivatives / Roberta Ettari, Andrea Pinto, and Nicola Micale // *ARKIVOC* – 2009. – Vol. XIV. – P. 227-234.
115. Li Z. Synthesis and characterization of N-benzoil-N'-carboxyalkyl substituted thiourea derivatives / Zhonghua Li, Yan Zhang and Yangang Wang // *Phosphorus, Sulfur and Silicon* – 2003. – Vol. 178. – P. 293-297.
116. Saeed A. Synthesis characterisation and antibacterial activity of aome 1-aroil-3-aryl thioureas / Aamer Saeed, Naeem Abbas, Hummera Rafique, Sadaf Rashid, A. Hameed // *Chem.* – 2009. – Vol. 18, № 5. – P. 152-158.
117. Kocyigit-Kaymakcioglu B. Synthesis and biological activity of substituted urea and thiourea derivatives containing 1,2,4-triazole moieties / Bedia Kocyigit-Kaymakcioglu, Ahmet Ozgur Celen, Nurhayat Tabanca, Abbas Ali, Shabana I. Khan, Ikhlas A. Khan, David E. Wedge // *Molecules* – 2013. – Vol. 18. – P. 3562-3576.
118. Li-Ping Duan Synthesis 1-acyl-3-(2-aminophenyl) thioureas as anti-intestinal nematode prodrug / Li-Ping Duan, Jia Xue, Li-Li Xu, Hao-Bing Zhang // *Molecules* – 2010. – Vol. 15. – P. 6941-6947.
119. Rodríguez-Fernández E. Thiourea, triazole and thiadiazine compounds and their metal complexes as antifungal agents / E. Rodríguez-Fernández, J.L. Manzano, J.J. Benito, R. Hermosa, E. Monte, J.J. Criado // *J. Inorg. Biochem.* – 2005. – Vol. 99. – P. 1558-1572.
120. Li J. Design, synthesis and antitumor evaluation of a new series of N-substituted-thiourea derivatives / J. Li, J.Z. Tan, L.L. Chen, J. Zhang, X. Shen, C.L. Mei, L.L. Fu, L.P. Lin, J. Ding, B. Xiong, X.S. Xiong, H. Liu, X.M. Luo, H.L. Jiang // *Pharmacol. Sinica* – 2006. – Vol. 27. – P. 1259-1271.

121. Kaminski D.L. Effect of the histamine h₂ inhibitor metiamide on histamine stimulated bile flow in dogs / D.L. Kaminski, M.J. Ruwart, M. Jellinek // *Am. J. Physiol.* – 1976. – Vol. 231, № 2. – P. 516-521.
122. Alkan C. Preparing and characterization of series of thioureas derivatives as phase change materials for thermal energy storage / Cemil Alkan, Yusuf Tek, Derya Kahraman // *Turk J. Chem.* – 2011. – Vol. 35. – P. 769-777.
123. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.: Биологическая химия: Учебник.– 3-е изд., перераб. доп.– М.: Медицина, 1998. – 704 с.
124. Kand'ár R. Allantoin as a marker of oxidative stress in human erythrocytes / R. Kand'ár, P. Záková // *CCLM* – 2008. – Vol. 46, № 9. – P. 1270-1274.
125. Шефтель В.О. Вредные вещества в пластмассах. - М.: Химия, 1991. – 574 с.
126. López-López L.I. Ultrasonic and microwave assisted synthesis of nitrogen-containing derivatives of juglone as potential antibacterial agent / L.I. López-López, J.J. Vaquera García, A. Sáenz-Galindo, S.Y. Silva Belmares // *Lett. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 11, № 8. – P. 573-582.
127. Dai Y. CeCl₃·7H₂O as an efficient catalyst for one-pot synthesis of β -amino ketones by threecomponent Mannich reaction / Y. Dai, B.D. Li, H.D. Quan, C.X. Lü // *Chin. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 31-34.
128. MaGee D.I. Highly efficient one-pot three-component Mannich reaction catalyzed by ZnO nanoparticles in water / D.I. MaGee, M. Dabiri, P. Salehi, L. Torkian // *Arkivoc.* – 2011. – Vol. 11. – P. 156-164.
129. Zeng H., Li H., Shao H. One-pot three-component Mannich-type reactions using sulfamic acid catalyst under ultrasound irradiation / H. Zeng, H. Li, H. Shao // *Ultrason Sonochem.* – 2009. – Vol. 16, № 6. –P. 758-762.
130. Li G. One-pot three-component Mannich-type reaction catalyzed by trifluoromethanesulfonic acid in water / G. Li, H. Wu, Z. Wang, X. Wang // *Kinet Catal.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 89-93.

131. Neves A.P. Novel aminonaphthoquinone Mannich bases derived from lawsone and their copper(II) complexes: synthesis, characterization and antibacterial activity / Neves A.P., Barbosa C.C., Greco S.J., Vargas M.D., Visentin L.C., Pinheiro C.B, Mangrich A.S., Barbosa J.P., da Costa G.L. // J. Braz. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 712-727.
132. Dabiri M. Synthesis of fluorescent hydroxyl naphthalene-1,4 dione derivatives by a three-component reaction in water / Dabiri M., Tisseh Z.N., Bazgir A. // Dyes Pigments. – 2011. – Vol. 89, № 1. – P. 63-69.
133. Neves A.P. Dinuclear copper(II) complexes of a novel 3-(aminomethyl)naphthoquinone Mannich base: Synthesis, structural, magnetic and electrochemical studies / A.P. Neves, K.C.B. Maia, M.D. Vargas, L.C. Visentin, A. Casellato, M.A. Novak, A.S. Mangrich // Polyhedron – 2010. – Vol. 29. № 15. – P. 2884-2891.
134. Neves A.P. Novel zinc(II) and copper(II) complexes of a Mannich base derived from lawsone: Synthesis, single crystal X-ray analysis, ab initio density functional theory calculations and vibrational analysis / A.P. Neves, M.D. Vargas, C.A., Ramos J.M. Tellez Soto, L.C. Visentin, C.B. Pinheiro, A.S. Mangrich, E.I.P. de Rezende // Spectrochim. Acta. A. – 2012. – Vol. 94. – P. 152-163.
135. Фримантл М. Химия в действии. В 2-х ч. Ч. 2: Пер. с англ. - М.: Мир, – 1998. – 620 с.
136. Ганущак М.І. Функціональні похідні карбонових кислот та вугільної кислоти / М.І. Ганущак, В.В. Карп`як: Навч. посіб. – Львів: Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, -2002. – 293 с
137. Katritzky A.R. Comprehensive organic functional group transformations: Synthesis: carbon with attached heteroatoms with at least one carbon-to-heteroatom multiple link: Vol. 5 / Alan R. Katritzky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees - Oxford: Eds., Elsevier Science, 2003. – 1098 p.

138. Довлатян В.В. N- Пиримидинил-N-ацилмочевины и тиомочевины / В.В. Довлатян, К.А., Э.А. Казарян, В.П. Пивазян / Докл. / НАН РА – 2004. – Т. 104, № 2. – С. 119-122.
139. Smith P.A.S. Chemistry of Open Chain Nitrogen Organic Compounds - Vol 1, Chapter 6 / P. A. S. Smith, C. Paulmier - New York: Benjamin, 1965. – 233 p.
140. Братенко М.К. 4-Карбофункціоналізовані піразоли, автореферат на здобуття наукового ступеня д.х.н.: 02.00.03 “Органічна хімія” / М.К. Братенко - Львів, 2010. – 41 с.
141. Бартон Д., Оллис У.Д. Общая органическая химия, Т. 5 : Соединения фосфора и серы / Под ред. И. О. Сазерленда, Д. Н. Джонса, пер. с англ. Ю. Е. Цветкова, В. А. Смита, под ред. Н. К. Кочеткова, Э. Е. Нифантьева, - М. : Химия, – 1983. – 718 с.
142. Смалій Р.В. Функціалізація електронозбагачених гетероциклів ізоціанатами та ізотіоціанатами фосфору: дис... канд. хім. наук: 02.00.03. / Радомир Володимирович Смалій. – К. – 2004. – 134 с.
143. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза, пер. . с англ., Т. 3: - М., 1970. 476 с.
144. Katritzky A.R. Synthesis of mono- and N,N-disubstituted thioureas and N-acylthioureas / Alan R. Katritzky, Nataliya Kirichenko, Boris V. Rogovoy, Jeremy Kister, Hui Tao // Synthesis. – 2004. – Vol. 11. – P. 1799-1805.
145. Zhonghua Li Synthesis and characterization of N-benzoil-N'-carboxyalkyl substituted thiourea derivatives / Zhonghua Li, Yan Zhang and Yangang Wang // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2003. – Vol. 178. – P. 293-297.
146. Katritzky A.R. Comprehensive organic functional group transformation II (Volume 5 Carbon with Two Attached Heteroatoms with at Least One Carbon-to-Heteroatom Multiple Link) / A.R. Katritzky, R.J.K. Taylor – ELSEVIER. 2004. - 1111 p.

147. Титце Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер: – М. – 1999. – 481с.
148. Katritzky A.R. Comprehensive Organic Functional Group Transformations: Synthesis: Carbon With Two Attached Heteroatoms With at Least One Carbon-to-Heteroatom: Vol. 5 / Alan R. Katritzky, Thomas L. Gilchrist, Otto Meth-Cohn, Charles Wayne Rees – Oxford: Eds., Elsevier Science, 1995. – 1141-1308 p.
149. Katritzky A.R. Comprehensive organic functional group transformations: Synthesis: carbon with attached heteroatoms with at least one carbon-to-heteroatom multiple link: Vol. 5 / Alan R. Katritzky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees - Oxford: Eds., Elsevier Science, 2003. – 1098 p.
150. Effenberger F. Carboxylic-dichlorophosphoric anhydrides-reactive intermediates in acyl chloride synthesis with POC13 / Franz Effenberger, Gerd König, and Herbert Klenk Mixed: Angew., Chem. Int. Ed. Engl. – 1978. – Vol. 17, № 9. – P. 695-696.
151. Ansell M.F. The chemistry of acyl halides / M.F. Ansell. – London: ed. S. Patai, Interscience, 1972. – 35-68 p.
152. Organic Chemistry II, Homework Help in Organic Chemistry from CliffsNotes, eBook: / Copyright by John Wiley & Sons. – 2000-2012.
153. Novotny M. Transkarbams as transdermal permeation enhancers: effects of ester position and ammonium carbamate formation / Novotny Michal, Hrabalek Alexandr, Janusova Barbora, Novotny Jakub, Vavrova Katerina // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 2726-2728.
154. Тюкавкина Н.А. Учебник для вузов: Биоорганическая химия, 3-е изд., перераб. и доп. / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Баукова /- М. – 2004. – 165 с.
155. Черных В.П. Гетероциклические соединения. Трех-, четырех-, пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. / В.П. Черных, Б.С. Зименковский /- Х. 2-е изд., испр. и доп. - Х: – 2007. – 776 с.

156. Черних В.П. Органічна хімія / В.П. Черних, Б.С. Зіменковський, І.С. Гриценко - Х., 2008. – 752 с.
157. Ластухін Ю.О. Органічна хімія. / Ю.О. Ластухін, С.А. Воронов, / - Л. – 2001. – 864 с.
158. Чирва В.Я. Органічна хімія: Підручник./ В.Я. Чирва, С.М. Ярмолюк, Н.В. Толкачова, О.Є. Земляков / – Л. 2009. – 996 с.
159. Ельдерфилд Р. Гетероциклические соединения, Том 1. / Р. Ельдерфилд - М: – 1953. – 553 с.
160. Бартон Д. Общая органическая химия: Кислородсодержащие соединения: 2 т. / Д. Бартон, У.Д. Оллис; [Под ред. Н.К. Кочеткова] - М: Химия. – 1983. – 856 с.
161. Слесарчук Л.П. Синтез і біологічна активність нових 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінонів : дис... канд. хім. наук : 02.00.03 / Л.П. Слесарчук– Л. 2004. – 158 с.
162. Satheshkumar A. Spectroscopic and theoretical studies on the nucleophilic substitution of 2,3-dichloronaphthoquinone with para-substituted anilines in solid state via initial charge transfer complexion / Angupillai Satheshkumar, Kuppanagounder P. Elango // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2012. - Vol. 98. - P. 378-383.
163. David C.C. Synthesis of new 2-N,N'-dialkylamino-1,4-naphthoquinone derivatives: concerning the reactivity of lapachol with secondary amines. / C.C. David, J.F. Campos; T.M.S. Silva, C.A. Camara // Rev. Virtual Quim. – 2015. - Vol. 7, №2. – P. 752-764.
164. Абдеррахім Е.І. Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону. / Е.І. Абдеррахім, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова, М.Ю. Плотніков, Б.В. Здирко, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков. // Вісн. НУ „Львівська політехніка”. – 2001. – № 426. – С. 111–114.

165. Журахівська Л.Р. Модифікація 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінона аміновмісними сполуками. / Л.Р. Журахівська, Е.І. Абдеррахім, О.В. Федорова, В.В. Новіков, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков. // Вісн. НУ „Львівська політехніка”. – 2001. – № 426. – С. 141–143.
166. Абдеррахім Е.І. Нові біологічно активні амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону. / А. Ель Ідріссі, Журахівська Л.Р., Федорова О.В., Новіков В.В., Плотніков М.Ю., Мусянович Р.Я., Здирко Б.В., Губицька І.І., Болібрух Л.Д., Марінцова Н.Г., Новіков В.П. // XIX Українській конф. з орг. хімії. – Львів, Україна. – 2002. – С. 236.
167. Mirelly. D. F. Santos New adducts of lapachol with primary amines. / M.D.F. Santos, J.T. Litivack-Junior, R.V. Antunes, T.M.S. Silva, C.A. Camara // Journal of the Brazilian Chemical Society – 2011 – Vol. 22., №4. – P.796.
168. Jiang C. Gold(III)-catalyzed 1,4-nucleophilic addition: facile approach to prepare 2-amino-1,4-naphthalenedione and 6-amino-5,8-quinolinedione derivatives. / C. Jiang, S. Wang // Synlett J. – 2009. – Vol. 7. – P. 1099-1102.
169. Berezhnaya N. Reaction of 2-(4-alkylpiperazino)-3-chloro-1,4-naphthoquinones with sodium azide. / V. N. Berezhnaya, R. P. Shishkina // Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science September – 1990, – Vol. 39, №9. – P. 1914-1917.
170. Thida W. Novel 2-amino-3-(2,4-dinitrophenylamino) derivatives of 1,4-naphthoquinone. / Thida Win, Shmuel Bittner. // Tetrahedron letters J. – 2005. – Vol. 46. – P. 3229-3231.
171. Nelson D.L. Lehninger Principles of Biochemistry / D.L. Nelson, M.M. Cox - 5th ed. – New York: W.H.Freeman & Co, 2008. - xxix, 1158 p.
172. Voet D. Biochemistry (4th ed.), eBook: / D. Voet, J.G. Voet – Copyright by John Wiley & Sons, 2011. – 1520 p.
173. Jeremy M. Berg Biochemistry, Seventh Edition / Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer – B.: Hardcover. 2010. – 1026 p.

174. Kapadia G.J Aminonaphthoquinones—a novel class of compounds with potent antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* / G.J. Kapadia, M. A. Azuine, V. Balasubramanian, P. Sridhar // Pharmacol. Res. – 2001. – Vol. 43. – P. 363-367.
175. Kumagai Y. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications / Kumagai Yoshito, Shinkai Yasuhiro, Miura Takashi, Cho Arthur K. // Annual Review of Pharmacology and Toxicology – 2012. – Vol. 52. – P. 221-247.
176. Ruddigkeit L. Visualization and virtual screening of the chemical universe database GDB-17 / L. Ruddigkeit, L.C. Blum, J.L. Reymond // J. Chem. Inf. Model. – 2013. – Vol. 53, № 1. – P. 56-65.
177. Morphy R. The physicochemical challenges of designing multiple ligands / R. Morphy, Z. Rankovic // J. Med. Chem. – 2006. – Vol 49, №16. – P. 4961-4970.
178. Filimonov D.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compound using the PASS online web resource / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – Vol. 50, № 3. – P. 444-457.
179. Sadym A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Sadym, A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // Pharm. Chem. J. – 2002. – Vol. 36, № 10. – P. 21-26.
180. Filimonov D. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. [Abstracts of the 19th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships] / D. Filimonov, A. Lagunin, A. Rudik, D. Druzhilovsky, S. Ivanov, P. Pogodin, and V. Poroikov // Vienna, Austria, August 26-30. – 2012. - P. 60.
181. Филимонов Д.А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE / Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глоризова, А.В. Рудик, Д.С.

Дружиловский, П.В. Погодин, В.В. Поройков // Химия Гетероциклических Соединений – 2014. – №3. – С. 483-499.

182. Stepanchicova A.V. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse sets of drugs-like structures / A.V. Stepanchicova, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov and V.V. Poroikov // Current Medicinal Chemistry – 2003. – Vol. 10. – P. 225-233.

183. Ленгелер Й. Современная микробиология: Прокариоты / Под ред. Й. Ленгелера, Г. Дрекса, Г. Шлегеля. - М.: Мир, 2005. – Т. 1. – 654 с.

184. Conway T. The Entner-Doudoroff pathway: history, physiology and molecular biology / T. Conway // FEMS microbiology reviews – 1992. – Vol. 9, № 1. – P. 127.

185. Purich D.L. The enzyme reference: a comprehensive guidebook to enzyme nomenclature, reactions, and methods / D.L. Purich, R.D. Allison: Academic Press, 2002. – 364 p.

186. Wu Jun A quest for the mechanism regulating global planar cell polarity of tissues / Wu Jun, Mlodzik Marek A. // Trends in Cell Biology – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 295-305.

187. Smith S.J. The development of computational chemistry in the United Kingdom / S. J. Smith, B.T. Sutcliffe // Reviews in Computational Chemistry – 1997. – Vol. 10. – P. 271-316.

188. Jensen F. Introduction to computational chemistry: Electronic Structure Methods: Independent-Particle Models. 2nd ed., Vol. 1. / F. Jensen - England, Wiley; Chichester - 2006. - 620 p.

189. Yan Li The Fukui function: a key concept linking frontier molecular orbital theory and the Hard-Soft-Acid-Base principle / Yan Li and Jeremy N.S. Evans // J.Am.Chem.Soc. – 1995. – Vol. 117. – P. 7756-7759.

190. Melin J. Removing electrons can increase the electron density: a computational study of negative Fukui functions / J. Melin, P.W. Ayers, J.V. Ortiz // *J. Phys. Chem. A.* – 2007. – Vol. 111, № 40. – P. 10017-10019.
191. Bolognesi M.L. Parallel synthesis and cytotoxicity evaluation of a polyamine-quinone conjugates library / M. L. Bolognesi, N. Calonghi, C. Mangano, L. Masotti and C. Melchiorre // *Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 5463-5467.
192. Simmons W. Principles of medical biochemistry, 3th edition Paperback / W. Simmons, G. Meisenberg – Philadelphia. Elsevier. 2011. – 682 p.
193. Резников В.А. Аминокислоты: Пособие для студентов специализаций “ХИМИЯ” и “ЭКОЛОГИЯ” / В.А. Резников, В.Д. Штейнгарц, Новосибирский государственный университет, - Новосибирск, 1999. – 16 с.
194. Кукушкин Ю.Н Диметилсульфоксид – важнейший апротонный растворитель / Ю.Н. Кукушкин // *Соросовский образовательный журнал* – 1997. – № 9. – С. 54-59.
195. Плиев Т.Н. Идентификация алкилфенольных структур по инфракрасным и ультрафиолетовым спектрам / Т.Н. Плиев // *Ж. Прикл. Спектроскопии.* – 1970. – № 13. – С.124-126.
196. Воловенко Ю.М. Ядерный магнитный резонанс / Ю.М. Воловенко, О.В. Туров // – К.: Перун, 2007. – 476 с.
197. Stuart B. Infrared spectroscopy: fundamentals and applications / Barbara H. Stuart, Copyright © 2004 John Wiley & Sons, Ltd, – 224 p.
198. Herbert E. Carter Azlactones. III Acylation of amino acids in pyridine / Herbert E. Carter, Philip Handler, Carl M. Stevens // *J. Biol. Chem,* March. – 1940. – Vol. 14. – P. 619-626.
199. Frankel M. Acyl Chlorides of amino acids and peptides as monomers for the preparation of polymeric polypeptides / Max Frankel, V. Liwschitz and A. Zilkha // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol.76, № 10. – P.2814-2816.

200. Clayden J. Organic chemistry (Reprinted (with corrections). ed.). / Clayden Jonathan, - Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, 2005. – 296 p.
201. Chaudhari S.S. Thionyl chloride-benzotriazole in methylene chloride: A convenient solution for conversion of alcohols and carboxylic acids expeditiously into alkyl chlorides and acid chlorides by simple titration / S.S. Chaudhari, K.G. Akamanchi // Synlett. – 1999. – P. 1763-1765.
202. Metin Balci Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy / Metin Balci, Copyright 2005 Elsevier B.V. All rights reserved, – 427 p.
203. Русских С.А. Нуклеофильное арилирование производных нафто- и антрахинонов 2,6-ди-трет-бутилфенолом / С.А. Русских, Л.С. Клименко, Е.П. Фокин // Ж. Орг. Химии. – 1983. – Т. XIX. – вып. 1. – С. 158-163.
204. Хом'як С.В Синтез та властивості N-, S-вмісних гетероциклів з 2,6-ди-трет-бутилфенольним фрагментом: дис... канд. хім. наук : 02.00.03 / Семен Володимирович Хом'як – Л., 2012. – 142 с.
205. Cemil Ibis Nucleophilic substitution reactions of 1,4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S,S-, N-, and N,S-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives / Cemil Ibis, Amac Fatih Tuyun, Hakan Bahar, Sibel Sahinler Ayla, Maryna V. Stasevych, Rostyslav Ya. Musyanovych, Olena Komarovska-Porokhnyavets, Volodymyr Novikov // Med Chem Res. – 2014. – Vol. 23. – P. 2140-2149.
206. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии /Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская - М.: Высшая школа, 1971. – 263 с.
207. Джилкрест Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрест: - М., "Мир", 1996. – 464 с.
208. Р. Эльдерфилд Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ., Т. 3, - М., 1954. – 568 с.

209. Химия гетероциклических соединений / В.И. Иванский - М., 1978. – 560 с.
210. Brown D.J. The pyrimidines / D.J. Brown, R.F. Evans, W.B. Cowder, M.D. Fenn / The chemistry of heterocyclic compounds, Vol. 52, - New York, 1994, 1509 p.
211. Lozinskii M.O. The chemistry of acyl and sulphonyl isocyanates, isothiocyanates, and isoselenocyanates / M.O. Lozinskii, P.S. Pel'kis / Russ. Chem. Rev. – Vol. 37, – № 5. – 1968, – P. 363-375.
212. Волков В.А. Кинетический метод анализа антирадикальной активности экстрактов растений / В.А. Волков, Н.А. Дорофеева, П.М. Пахомов // Химико-фармацевтический журнал – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 27-31.
213. Sharma Om P. DPPH antioxidant assay revisited / Om P. Sharma, Tej K. Bhat // Food Chemistry – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 1202-1205.
214. Волков В.А. Кинетика взаимодействия радикалаДФПГ с экстрактивными веществами растений в различных средах / В.А. Волков, П.М. Пахомов // Ползуновский вестник – 2008. – № 3. – С. 309-313.
215. Davies M.J. Electron Paramagnetic Resonance / M.J. Davies // Royal Society of Chemistry – 2000. – 178 p.
216. Charles P. Poole Electron spin resonance: a comprehensive treatise on experimental techniques / Charles P. Poole // Courier Dover Publications – 1996. – 443 p.
217. Philip Molyneux The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / Philip Molyneux // Songklanakarin J. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 211-219.
218. Масюк А.С. Закономірності одержання полімер-силікатних композитів з водорозчинних силікатів та полімерів/ А.С. Масюк, В.Є. Левицький // Східноєвропейський журнал передових технологій – 2014. – Т. 6/6, № 72. – С. 29-33.

219. Эмануэль Н.М. Роль среды в радикально – цепных реакциях окисления органических соединений / Н.М. Эмануэль, Г.Е. Заиков, З. Майзус // - К. Изд-во «Наука», 1973. – 279 с.
220. Kumar V. Antioxidant studies on some plants: A review. / V. Kumar, S.K. Sharma // Hamdard Medicus – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 25-36.
221. Hazra B. Antioxidant and free radical scavenging activity of *Spondias pinnata* / B. Hazra, B. Santana, M. Nripendranath // J BMC Compl. Altem. Med. – 2008. – Vol. 8, № 63. – P. 1-10.
222. Гончарук Є.Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) / Є.Г. Гончарук, М.М. Коршун // Ж. Акад. мед. наук України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131-150.
223. Полянська О.С. Активність процесів ліпопероксидації при нестабільній стенокардії та інфаркті міокарда / О.С. Полянська // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №2. – С. 77-7.
224. Сорокіна І. Роль вільнорадикальних процесів у патогенезі ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та їх корекція / І. Сорокіна // Ліки України. – 2003. – №2. – С. 18-19.
225. Chandra A. Triggering modulation of apoptosis by oxidative stress / A. Chandra, S. Samali, S. Orrenius // Free radical Biol. Med. – 2000. – Vol. 29. – P. 323-333.
226. Niki E. Antioxidant- free radical and biological defense / E. Niki, H. Shimaski, M. Mino // Gakkai syuppn center, Tokyo – 1994. – P. 3-16.
227. Lee J. Reactive oxygen species, aging and antioxidative nutraceuticals / J. Lee, N. Koo, D.B. Min // Compr. Rev. Food Science, Food Safety – 2004. – Vol. 3. – P. 21-23.

228. Michiels C. Cytotoxicity of linoleic acid peroxide, malondialdehyde and 4-hydroxynonenal towards human fibroblast / C. Michiels, J. Remacle // *Toxicology*. – 2004. – Vol. 66, № 2. – P. 225-234.
229. Луцак В.І. / Показники оксидативного стресу. 1. Тіобарбітурат-активні продукти і карбонільні групи білків / В.І. Луцак, Т.В. Багнюкова, О.В. Луцак // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – № 3. – С. 136-141.
230. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бузенкова // *Кспехи современного естествознания, медицинске науки.* – 2006. – № 7. – С. 29-36.
231. Тимирбулатов Р.Р. Методы повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.Р. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // *Лаб. Деко.* – 1981. – №4. – С. 209-211.
232. Lowry O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.G. Rosebrough, A.L. Farr, R.C. Randall // *J.Biol.Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265-275.
233. Winterbourn C.C. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients / C.C. Winterbourn, I.H. Buss, T.P. Chan // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 28, № 1. – P. 275-279.
234. Marchitti S.A. "Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily / S.A. Marchitti, C. Brocker, D. Stagos, V. Vasiliou // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4, №6. – P. 697-720.
235. Дацюк Л. О. Ефект введення неселективного інгібітора NO- синтази за умов низькоінтенсивного рентгенівського опромінення / Л.О. Дацюк, Ю.В. Перетятко, У.В. Старенко [та ін.] // *Біологічні студії.* – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 51–58.

236. Huang E.Y. Aminoguanidine alleviates radiation-induced small-bowel damage through its antioxidant effect / E.Y. Huang, F.S. Wang, I.H. Lin [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74, № 1. – P. 237–244.
237. Szumiel I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: the pivotal role of mitochondria / I. Szumiel // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2015. – Vol. 91, № 1. – P. 1–12.
238. Fomenko I. Effects of conventional and hydrogen sulfide-releasing nonsteroidal antiinflammatory drugs in rats with stress-induced and epinephrine-induced gastric damage / I. Fomenko, A. Sklyarov, T. Bondarchuk [et al.] // *Stress.* – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 528–537.
239. Boyde J.R. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxim / J.R. Boyde, M. Rahmotullah // *Anal. Biochem.* – 1980. – № 107. – P. 424–431.
240. Geyer J.W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J.W. Geyer, D. Dabich // *Anal. Biochem.* – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.
241. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // *Лаб. дело.* – 1991. – № 10. – С. 9–13.
242. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
243. Тимурбулатов М.А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М.А. Тимурбулатов, Е.И. Селезнев // *Лаб. дело.* – 1981. – № 4. – С. 209–211.
244. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.

245. Єфремова У.П. Роль NO-синтазної системи в організмі людини при розвитку патологічних процесів / У.П. Єфремова, Н.Е. Личковська, Р.В. Фафула, З.Д. Воробець // ЕКФБ. – 2012. - № 1. – С. 68-73.
246. Лабинская А.С. / Микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская – М.: Медицина, 1972. – 91-93 с.
247. Безпека життєдіяльності [Курс лекцій] / Є.П. Желібо, А.І. Чмир, В.С. Троян, Є.О. Савінов – Ірпінь: Академія ДПС України, 2001. – 356 с.
248. Белоусов Л.В. /Пособие к большому практикуму по эмбриологии / Л.В. Белоусов, Н.В. Дабагян, М.З. Чунаева – Москва; МГУ, 1990. – Т. 1. – 104 с.
249. Кафиани К.А. Роль ионного гомеостаза клетки в явлениях роста и развития / К.А. Кафиани, А.Г. Маленков // Усп. совр. биологии. – 1976. – Т. 81. – С. 445-463.
250. De Laat S.W. Intracellular ionic distribution, cell membrane permeability and membrane potential of the *Xenopus* egg during first cleavage / S.W. de Laat, R.J. Buwalda, A.M. Habets // Cell Research – 1974. – Vol. 89. – P. 1-14.
251. Fujimoto T. Developmental stages and germcellline age of the Loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) / T. Fujimoto, T. Kataoka, S. Sakao // Zoological Science – 2006. – Vol. 23. – P. 977-989.
252. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине / А.А. Болдырев – М.: Из-во МГУ, 1998. – 320 с.
253. Яремкевич О. Зміни динаміки мембранного потенціалу зародків в'юна під впливом тіосульфатів/ О. Яремкевич, М. Бура, С. Мандзинець, В. Лубенець, В. Новіков, Д. Санагурський // «Вісник» НУЛП – 2009. – № 644. – С. 78-85.
254. Зинь А.Р. Вплив гіпохлориту натрію на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз зародків в'юна протягом раннього ембріогенезу / А.Р. Зинь, Н.П. Головчак, А.В. Тарнавська, М.Б. Галан, Д.І. Санагурський // Біологічні Студії, Studia Biologica – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 67-76.

255. Зинь А.Р. Морфологічні й ультраструктурні зміни у зародках в'юна впродовж ембріогенезу та за дії гіпохлориту натрію / А. Зинь, А. Безкорвайний, Н. Гарасим, О. Кулачковський, Д. Санагурський // Вісник Львівського університету, Серія біологічна – 2014. – № 67. – С. 18-28.
256. Коробов В.М., Тымочко М.Ф., Крыско О.М., Климишин Н.И., Павлюк Н.В., Кобылинская Л.И. О возможной адаптогенной роли карнозина // Международный симпозиум: Аминокислоты и их производные (химия, технология, биохимия, фармакология, питание, медицина). – Гродно. – 1996. – С. 64.
257. Костомарова А.А. Объекты биологии развития. Вьюн / А.А. Костомарова - М.: Наука, 1975. – С. 308-323.
258. Бучкевич І. Амінокислотні похідні 6,7-N-заміщеного-1,4-нафтохінону і дослідження їхнього впливу на морфологію зародків в'юна впродовж ембріогенезу / І. Бучкевич, О. Яремкевич, О. Фігурка, О. Станько, М. Стасевич, Р. Мусянович, В. Новіков // *Ukrainica Bioorganica Acta* – 2010. – № 1. – Р. 34-41.

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Львівський національний університет
імені Івана Франка
Ладищевський Р.Є.



«
ЖКПО 0287638
» 1. 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Ембріонотоксична дія амідних похідних 1,4-нафтохінону»

2. Установа, її адреса, виконавець:

Національний університет «Львівська політехніка», 79013 м. Львів, вул. С. Бандери, 12,
здобувач наукового ступеня к.х.н. Фігурка О.М.

3. Джерела інформації:

1. Synthesis and characteristics of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone, Oksana Figurka, Viktoriia Kochubei, Semen Khomyak, Mykola Platonov, Ivan Martynyuk, Olena Stadnichuk, Zoryana Gubriy, Maria Kurka and Volodymyr Novikov, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. - 2015, - Vol. 7, № 4. - P. 1289-1294.
2. Synthesis and biological evaluation of new amino derivatives of 1,4-naphthoquinone, Oksana Figurka, Semen Khomyak, Mykola Platonov, Ivan Martynyuk, Olena Stadnichuk, Serhiy Korolko, Halyna Leskiv, Olena Yaremkevych, Volodymyr Novikov, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. - 2015. - Vol. 7, № 9. - P. 912-919.
3. Заявка на корисну модель UA № U 2015 09820 / заявник і патентовласник Національний університет "Львівська політехніка".- № u 2011 07139; заявл. 20.10.2015; Спосіб отримання 4-(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іламіно) пропіонової кислоти. Фігурка О.М., Хом'як С.В., Губрій З.В., Платонов М.О., Бучкевич І.Р., Новіков В.П.

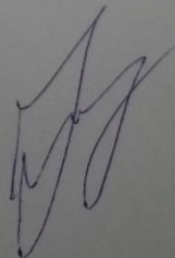
4. **Впроваджено:** в науково-дослідний процес кафедри біофізики та біоінформатики.

5. **Термін впровадження:** березень-вересень 2015 р.

6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що рівень ембріонотоксичної дії має залежність від концентрації субстанції.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри біофізики та біоінформатики,
д.б.н., проф.



Санатурський Д.І.

«Затверджую»
Директор Інституту
органічної хімії НАН України
член-кореспондент НАН України
Кальченко В.І.

« 02 » _____ 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Синтез лактамзаміщених 1,4-нафтохінонів шляхом міжмолекулярної та внутрішньо-молекулярної циклізації хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону»

2. Установа, її адреса, виконавець:

Національний університет «Львівська політехніка», 79013 м. Львів, вул. С. Бандери, 12, здобувач наукового ступеня к.х.н. Фігурка О.М.

3. Джерела інформації:

1. Synthesis and characteristics of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone, Oksana Figurka, Viktoriia Kochubei, Semen Khomyak, Mykola Platonov, Ivan Martynyuk, Olena Stadnichuk, Zoryana Gubriy, Maria Kurka and Volodymyr Novikov, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. - 2015, - Vol. 7, № 4. - P. 1289-1294.
2. Synthesis and biological evaluation of new amino derivatives of 1,4-naphthoquinone, Oksana Figurka, Semen Khomyak, Mykola Platonov, Ivan Martynyuk, Olena Stadnichuk, Serhiy Korolko, Halyna Leskiv, Olena Yaremkevych, Volodymyr Novikov, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. - 2015. - Vol. 7, № 9. - P. 912-919.

4. Впроваджено: в науково-дослідний процес відділу механізмів органічних реакцій.

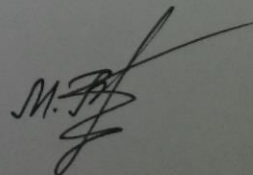
5. Термін впровадження: липень-вересень 2015 р.

6. Ефективність впровадження: використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати дослідження використовуються в науковій роботі відділу.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій,
д.х.н., проф.



Вовк М.В.

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
проф. Чоп'як В.В.



[Signature]
12 / 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Використання 3-амінокислотозаміщених-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінонів в якості антиоксидантних препаратів»

2. Установа, її адреса, виконавець:

Національний університет «Львівська політехніка», 79013 м. Львів, вул. С. Бандери, 12, здобувач наукового ступеня к.х.н. Фігурка О.М.

3. Джерела інформації:

1. 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 НУ «Львівська політехніка». Технологія речовин та їх застосування. - 2015. - № 812. - С. 205-209.
2. Синтез амінонафтохінонів з 2,6-ди-*трет*-бутилфенольним замісником та їх тирозин протеїнкіназа і антимікробна активність, Фігурка О.М., Губрій О.В., Комаровська-Порохнявець О.З., Шиян Г.Б., Хом'як С. В., Кузнецова М.Ю., Галенова Т.І., Савчук О.М., Новіков В.П., Наукові записки, Серія: Хімія. Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка. - 2014. - № 21. - С. 19-23.
3. Синтез і властивості 3-амінокислотозаміщених-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідрокси-феніл)-1,4-нафтохінонів, Фігурка О. М., Курка М. С., Драпак І. В., Губрій З. В., Хом'як С. В., Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. - № 787. - С. 224-230.

4. Впроваджено: в науково-дослідний процес кафедри біологічної хімії.

5. Термін впровадження: серпень - грудень 2015 р.

6. Ефективність впровадження: результати проведених досліджень *in vivo*, підтвердили антиоксидантну активність 3-амінокислотозаміщених-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінонів.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри біологічної хімії,
д.м.н., проф.

Скляров О.Я.

«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»
доцент Давидчак О.Р.



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження:

Впровадження використання нових амінопохідних 1,4-нафтохінону в якості антимікробних та антиоксидантних засобів

Установа, її адреса, виконавець:

Національний університет «Львівська політехніка», 79013 м. Львів-13, вул. С.Бандери, 12, здобувач наукового ступеня к.х.н. Фігурка О.М.

Джерела інформації:

1. 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. – 2014. - № 787. - С. 224-230;
2. Synthesis and characteristics of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone / Oksana Figurka, Viktoriia Kochubei, Semen Khomyak, Mykola Platonov, Ivan Martynyuk, Olena Stadnichuk, Zoryana Gubriy, Maria Kurka and Volodymyr Novikov / Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(4): 1289-1294;
3. 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. – 2015. - № 812. - С. 205-209.
4. 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 – 2014. - № 21. - С. 19-23.

Впроваджено: в науково-дослідній кафедрі технології біологічно активних сполук та фармації.

Термін впровадження: з 01 лютого 2015 р.

Ефективність впровадження: використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації.

Зауваження та пропозиції: продовжувати роботу по розробці методів та шляхів застосування отриманих антимікробних та антиоксидантних речовин.

Відповідальний за впровадження:

Директор
Інституту хімії та хімічних технологій,
д.х.н., проф.

Завідувач кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
д.х.н., проф.

В.Й. Скорохода

В.П. Новіков



ТзОВ «ТЕХНОЛАБ»

79040 м.Львів, вул. Данила Апостола, 2

тел./факс: (032) 229-30-91,

Р/р 26006001346502

в ПАТ «Універсал Банк»

МФО 322001

ЄДРПОУ 33753895

Вих. № 149/15

Від 09.12. 2015 р.

АКТ

використання матеріалів дисертаційної роботи

Фігурки Оксани Михайлівни

“Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та їх біологічна активність”

Результати дисертаційної роботи Фігурки О.М. “Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та їх біологічна активність” щодо одержання нових препаратів з антибактеріальними, фунгіцидними, антирадикальними та антиоксидантними властивостями використовуються в роботі, яка проводиться у фармацевтичній компанії «Технолаб».

Матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватися в умовах фармацевтичного виробництва для розробки технології одержання нових лікарських засобів з антиоксидантними властивостями, в тому числі пролонгованої дії; антибактеріальними, фунгіцидними властивостями із низькою токсичністю.

Генеральний директор ТзОВ «Технолаб»

д.фармац.наук



О.М.Черпак

ДОДАТОК Б

Таблиця 3

Результати скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою PASS Online ($P_a > 0.7$).

| 1 | 2 | 3 | 6 а | 6 в | 6 г | 6 д | 6 є | 7 а | 7 в | 7 г | 7 д | 8 а | 8 в | 8 г | 8 ж | Сполука |
|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| 2.1 | 2.2 | 2.3 | 3.18 а | 3.18 в | 3.18 г | 3.18 д | 3.18 є | 3.19 а | 3.19 в | 3.19 г | 3.19 д | 3.20 а | 3.20 в | 3.20 г | 3.20 ж | Дані PASS |
| 0,868 | 0,892 | 0,878 | 0,864 | | | 0,717 | | 0,859 | 0,700 | | 0,706 | 0,840 | | | | Лікування фобій та психічних розладів. |
| 0,840 | 0,826 | 0,839 | | 0,814 | | | | | 0,801 | | | | 0,816 | | 0,700 | Інгібітор глюкозат 2-дегідрогенази (акцептор) |
| | 0,746 | 0,768 | | | | | | | | | | | | | | Захист слизової оболонки |
| 0,817 | 0,844 | 0,858 | | | | | | | | | | | | | | Субстрат для СУР2J |
| 0,820 | 0,851 | 0,866 | | | | | | | | | | | | | | Субстрат для СУР2J2 |
| 0,801 | | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор протеасом АТФази |
| 0,727 | | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор карбоксипептидази Таq |
| 0,769 | 0,722 | | | | | | | | | | | | | | | Протисиборейна |
| 0,723 | | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор псевдолізину |
| 0,837 | 0,723 | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази |
| | | 0,733 | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор проникності мембрани |
| 0,842 | 0,771 | 0,743 | | | | | | | | | | | | | | Фосфоліпази D інгібітор |
| 0,741 | 0,705 | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор хлордекон редуктази |
| 0,774 | | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор 2-гідрокси хінолін 8-монооксигенази |
| 0,768 | | | | | | | | | | | | | | | | Фруктоза 5-дегідрогенази інгібітор |
| 0,756 | | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор креатинкінази |
| | | | | 0,708 | 0,703 | | | | | | | | | | 0,711 | Лікування запалення слизової оболонки |
| | | | | | 0,751 | | | | | 0,711 | | | | | 0,725 | IgA-специфічний інгібітор серин ендопептидази |
| 0,860 | 0,819 | 0,767 | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор ДНК-(апуринових або апіримідинових сайтів) ліази |
| | | | | | | 0,701 | 0,708 | | | | | | | | | Противухлинна дія |

Таблиця 4

Результати скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою PASS Online ($P_a > 0.7$).

| 13 а | 13 б | 13 в | 13 г | 13 д | 13 е | 13 є | 12 а | 12 б | 12 в | 12 г | 12 д | 12 е | 12 є | 11 а | 11 б | 11 в | 11 г | 11 д | 11 е | 11 є | Сполука | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|---|
| 4.4 а | 4.4 б | 4.4 в | 4.4 г | 4.4 д | 4.4 е | 4.4 є | 4.7 а | 4.7 б | 4.7 в | 4.7 г | 4.7 д | 4.7 е | 4.7 є | 4.8 а | 4.8 б | 4.8 в | 4.8 г | 4.8 д | 4.8 е | 4.8 є | Дані PASS | |
| 0,719 | 0,806 | 0,888 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Антиоксидантна активність |
| | | 0,770 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Порушення цілісності мембрани |
| 0,761 | 0,825 | 0,844 | 0,780 | | 0,754 | 0,789 | | | | | | | | | | | | | | | | Захист слизової оболонки |
| 0,742 | 0,729 | 0,752 | 0,863 | | 0,828 | 0,778 | 0,806 | 0,792 | 0,809 | 0,897 | 0,825 | 0,869 | 0,821 | 0,776 | 0,765 | 0,783 | 0,876 | 0,754 | 0,800 | 0,847 | Інгібітор глюконат 2-дегідрогенази (акцептор) | |
| | 0,705 | 0,730 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Субстрат для CYP2J |
| | | 0,720 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Субстрат для CYP2J2 |
| 0,756 | | | | | | | | | | | | | | 0,771 | | | | | | | | Інгібітор протеасом АТФази |
| | | 0,703 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Подразнення очей, неактивний |
| | | | 0,700 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Лікування облісіння |
| | | | | | 0,718 | | | | | | | | | | | | | | | | | Протисиборейна |
| | | | | | | 0,755 | | | | | | | 0,732 | | | | | | | | | Лікування запалення слизової оболонки |
| | | | | | | 0,725 | | | | | | | 0,704 | | | | | | | | | Стимулятор функції нирок |
| | | | | | | 0,794 | | | | | | | | | | | | | | | | Підкислювач, не шлунковий |
| | | | | 0,732 | | | | | | | 0,770 | | | | | | | | 0,823 | | | Інгібітор глюконат-5-семіальдегід дегідрогенази |
| | | | | | | | 0,757 | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор глікозилфосфатидил-інозитолу D |
| | | | | | | | 0,720 | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази |
| | | | | | | | 0,704 | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор карбоксипептидази Таq |
| | | | | | | | | | | 0,700 | | 0,702 | | | | | | | | | | Інгібітор псевдолізину |
| | | | | | | | | | | | | 0,716 | | | | | | | | | | Інгібітор акроциліндропепсину |
| | | | | | | | | | | | | 0,716 | | | | | | | | | | Інгібітор хемозину |
| | | | | | | | | | | | | 0,716 | | | | | | | | | | Інгібітор сахаропепсину |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,754 | | | Інгібітор орнітин циклодеамінази |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,708 | | | Антагоніст нікотин $\alpha 2\beta 2$ рецептора |

Таблиця 5

Результати скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою PASS Online ($P_a > 0.7$).

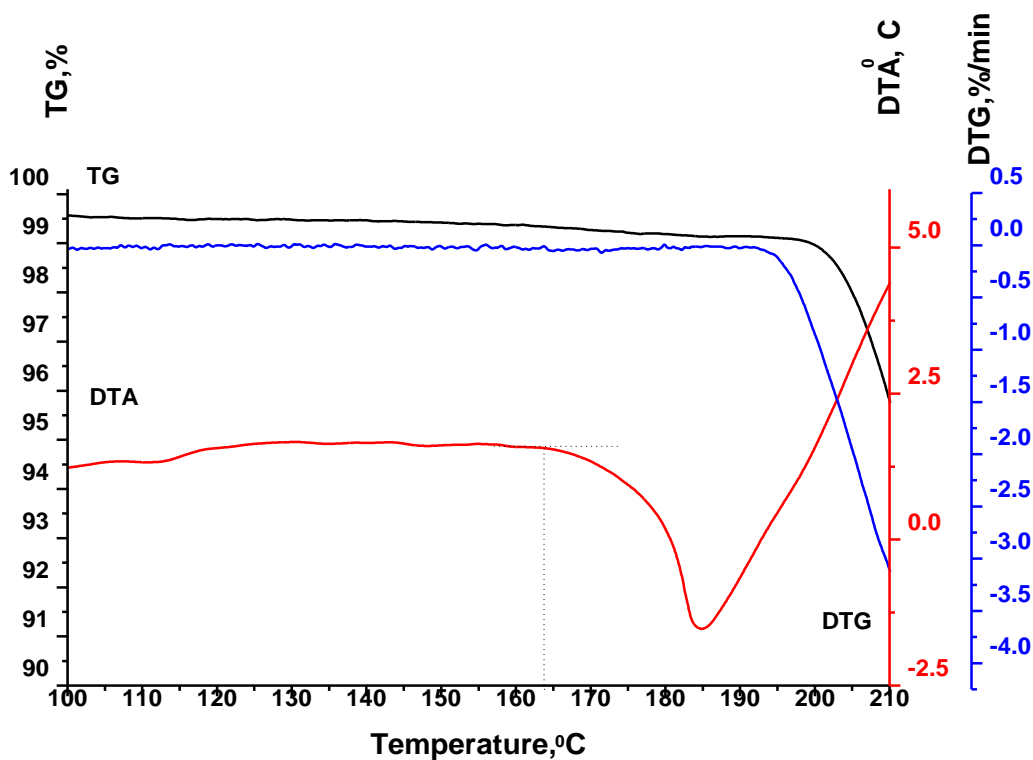
| 4 | 5 | 14 а | 14 б | 14 в | 14 г | 14 д | 15 а | 15 б | 15 в | 15 г | 15 д | Сполука |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| 2.4 | 2.5 | 4.9 а | 4.9 б | 4.9 в | 4.9 г | 4.9 д | 4.10 а | 4.10 б | 4.10 в | 4.10 г | 4.10 д | Дані PASS |
| 0,763 | | 0,741 | | | | | 0,799 | | | | | Лікування фобій та психічних розладів |
| | 0,728 | | | 0,750 | 0,703 | | | 0,756 | 0,789 | 0,737 | | Інгібітор глюколат 2-дегідрогенази (акцептор) |
| 0,716 | 0,817 | 0,722 | 0,759 | | | | | | | | | Інгібітор тетрагідроксинафтален редуктази |
| | | | 0,729 | 0,714 | | | | | | | | Субстрат для CYP2C12 |
| 0,763 | 0,750 | | | | | | | | | | | Інгібітор тіолпротеази |
| | 0,713 | 0,711 | 0,779 | 0,722 | | | | | | | | Інгібітор 27-гідроксіхолестерол 7 α -монооксигенази |
| 0,748 | 0,707 | | 0,812 | | | | | 0,751 | | | | Антагоніст нікотин $\alpha 2\beta 2$ рецептора |
| | | | | | | | | 0,716 | | | | Антагоніст нікотин $\alpha 3\beta 4\alpha 5$ рецептора |
| | | 0,714 | | | | | | | | | | Аналептик серцево-судинний |
| | | | 0,721 | | | 0,770 | | | | | 0,763 | Інгібітор 3-гідроксibenзоат 6-монооксидази |
| | | | 0,704 | | | | | | | | | Інгібітор пептид α -N-ацетилтрансферази |
| | | | | | | 0,729 | 0,776 | | 0,834 | | 0,873 | Протипухлинна дія |
| | | | | | | | 0,701 | | | | | Лікування запалення слизової оболонки |
| | | | | | | | | 0,721 | | | 0,717 | Інгібітор кінази |
| | | | | | | | | | | | 0,714 | Субстрат для CYP2J |
| | | | | | | | | | 0,799 | | | Протипухлинна дія (рак колоректальний) |
| | | | | | | | | | 0,782 | | | Протипухлинна дія (рак молочної залози) |
| | | | | | | | | | 0,803 | | | Інгібітор алкан 1-монооксигенази |

Таблиця 6

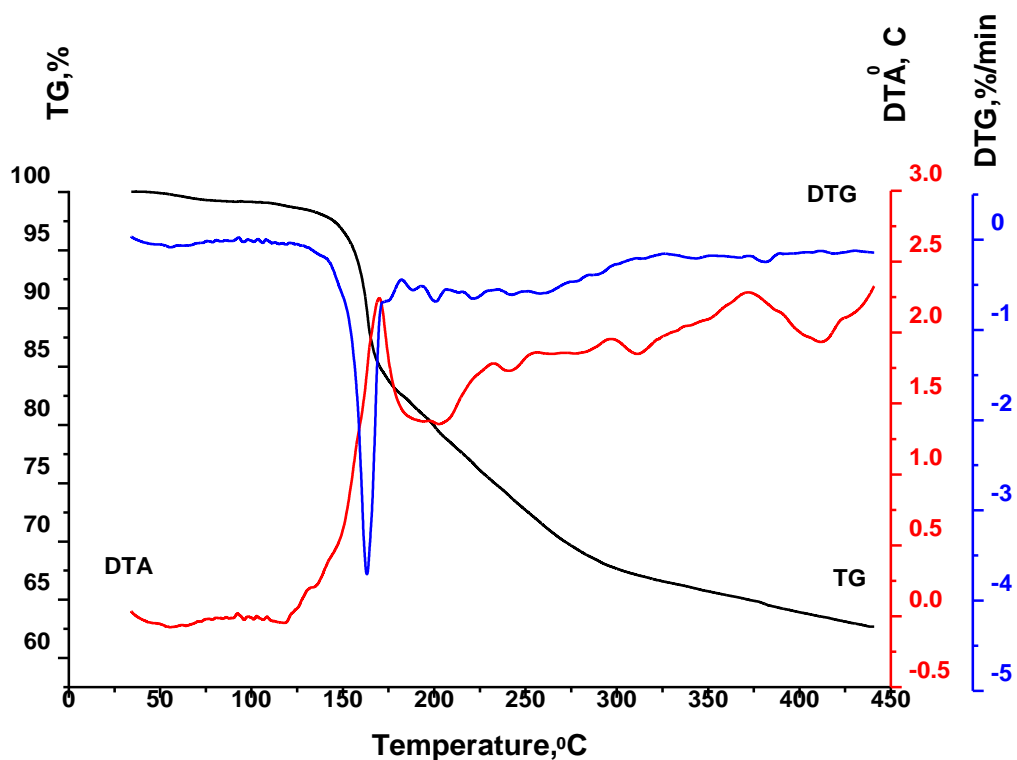
Результати скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою PASS Online ($P_a > 0.7$).

| 9 а | 9 в | 9 г | 10 а | 10 б | 10 в | 10 г | 10 д | 16 а | 16 б | 16 в | 17 а | 17 б | 17 в | 17 г | 17 д | 18 а | 18 б | 18 в | 18 г | 18 д | Сполука |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|
| 3.28а | 3.28в | 3.28г | 3.29а | 3.29б | 3.29в | 3.29г | 3.29д | 4.15а | 4.15б | 4.15в | 4.16а | 4.16б | 4.16в | 4.16г | 4.16д | 4.17а | 4.17б | 4.17в | 4.17г | 4.17д | Дані PASS |
| | 0,743 | | 0,701 | 0,726 | 0,836 | 0,758 | 0,743 | | | 0,744 | | | 0,776 | | | | | 0,709 | | | Інгібітор глюконат 2-дегідрогенази (акцептор) |
| | | | | | | | | 0,833 | 0,743 | | | 0,722 | | | | 0,801 | 0,757 | | | | Інгібітор проникності мембрани |
| | | | | | | | | | 0,849 | | 0,824 | 0,838 | | | | 0,824 | 0,811 | | | | Стимулятор поляризації |
| | | | 0,755 | | 0,713 | | | | | | | | 0,741 | | 0,726 | | | 0,705 | | 0,710 | Протипухлинна дія |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,780 | 0,726 | Захист слизової оболонки |
| | | 0,717 | | | | | | | | | | | | 0,716 | | | | | 0,760 | | Лікування запалення слизової оболонки |
| | | | | | | | | | | | | | 0,700 | | | | | | | | Протипухлинна дія (рак молочної залози) |
| 0,784 | | | 0,711 | | | | | | | | | | | | | | | | | | Лікування фобій та психічних розладів |
| | | | | | | 0,782 | | | | | | | | | | | | | | | Інгібітор гістон деацетилази SIRT |

ДОДАТОК В



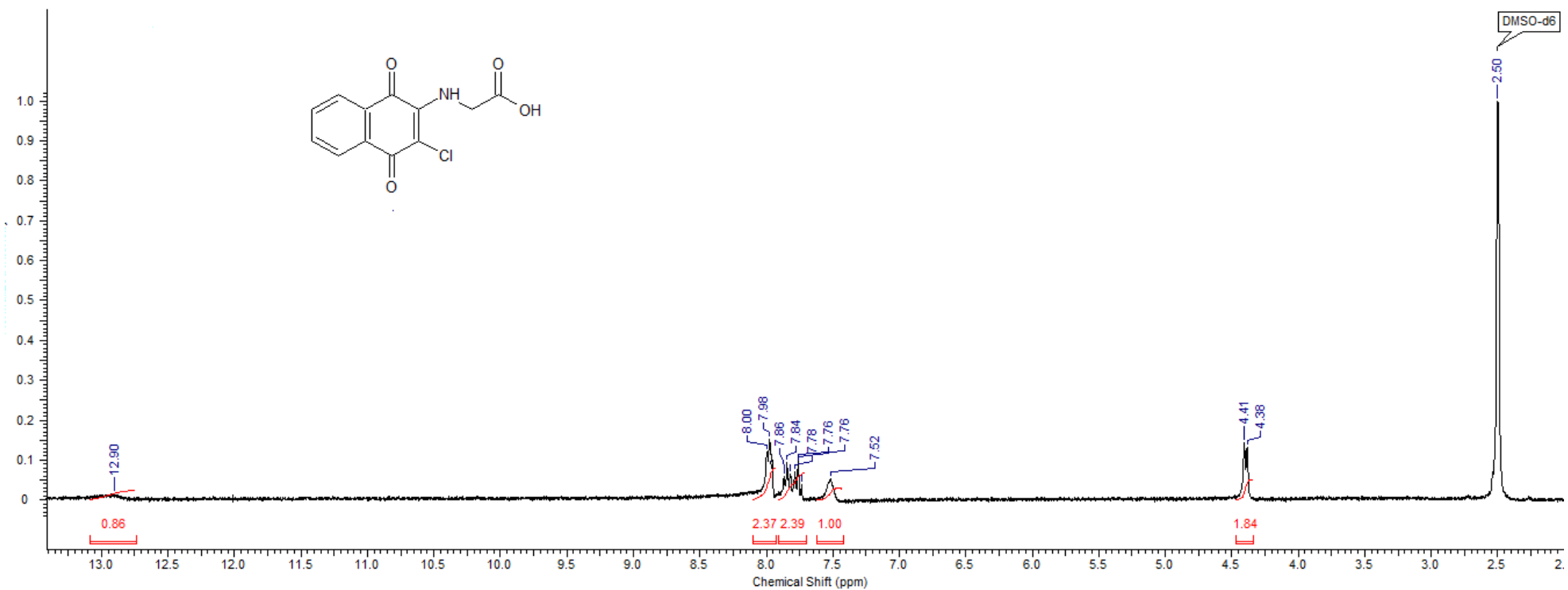
Зразок 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти (2.3).



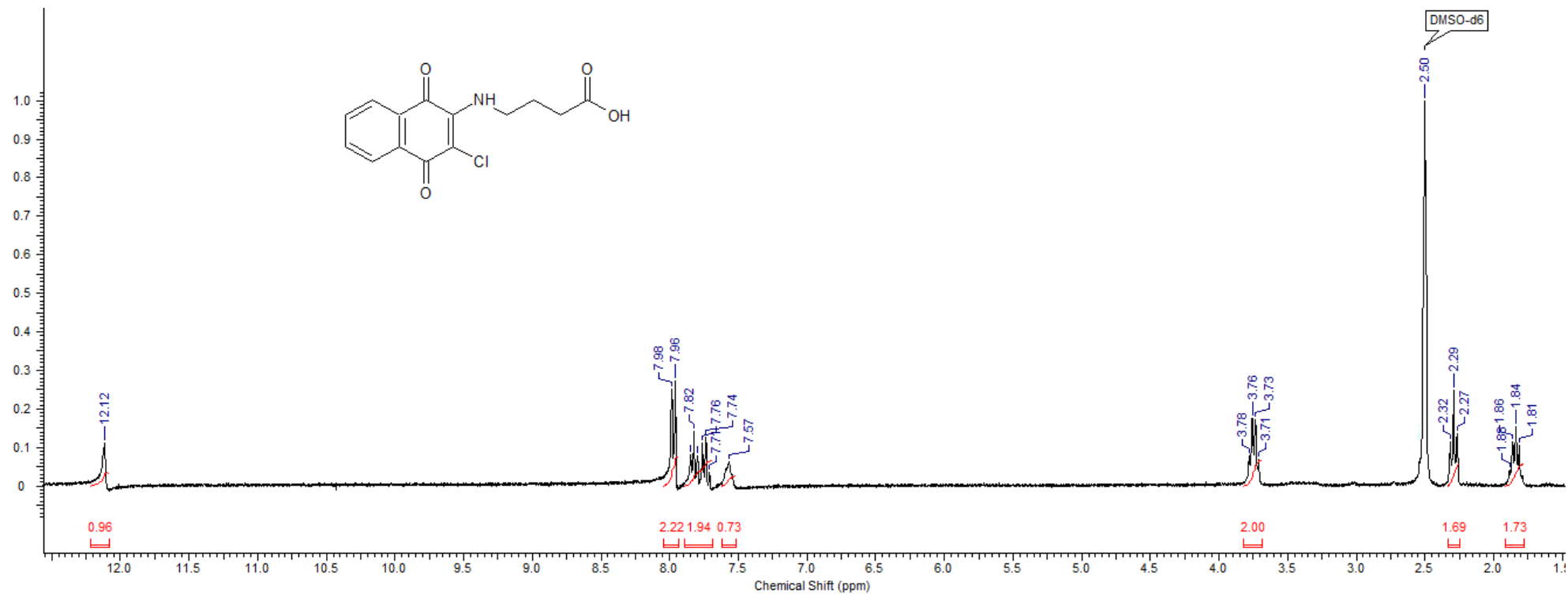
Зразок [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]оцтової кислоти (2.1).

Розкладається не досягаючи температури плавлення.

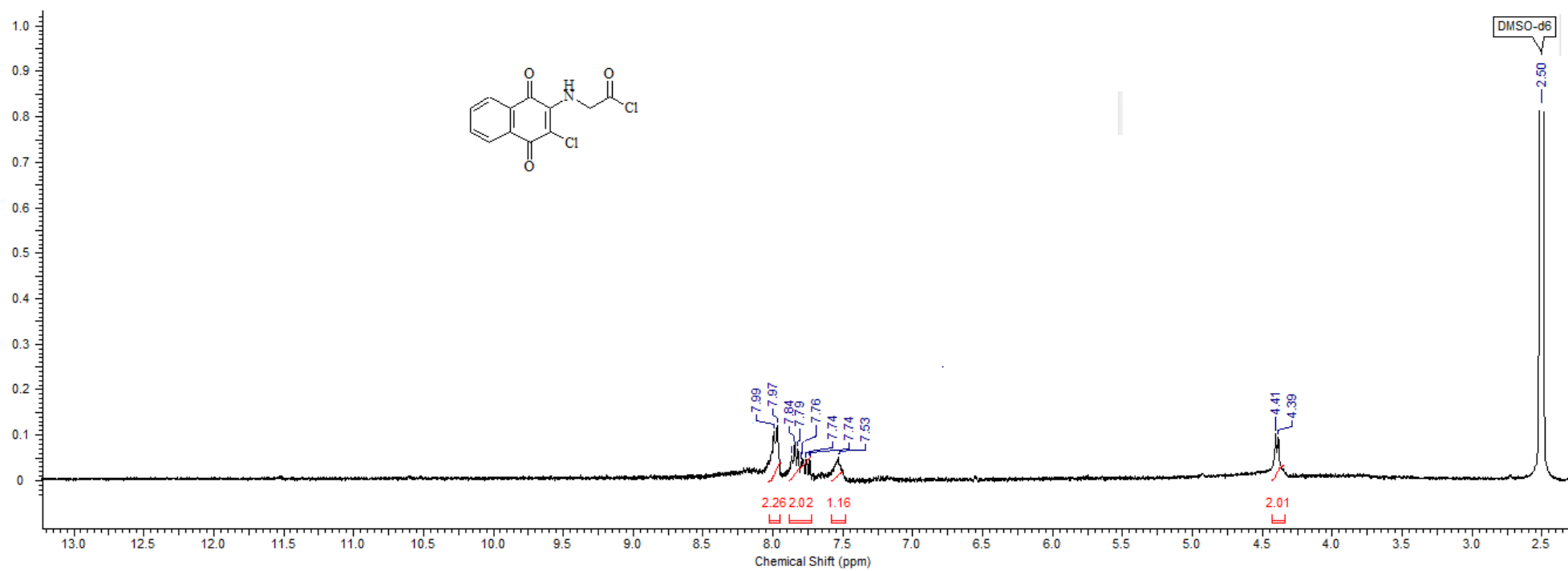
ДОДАТОК Г



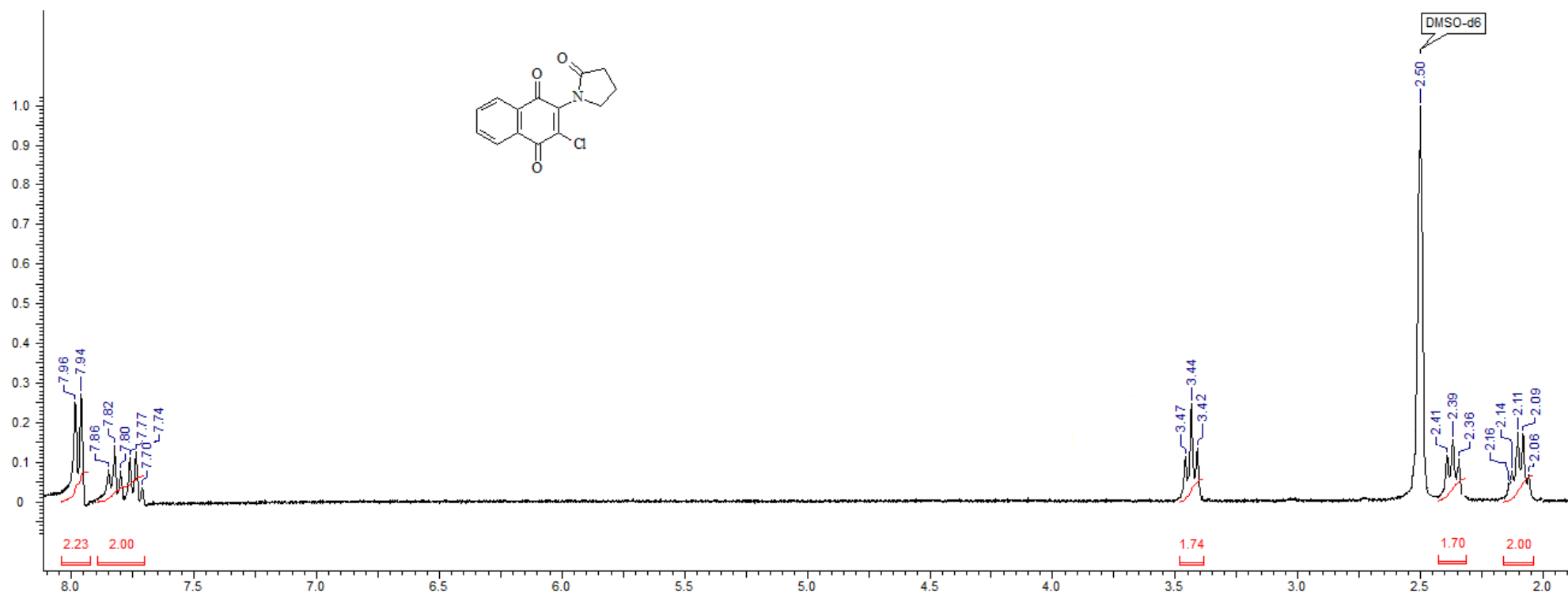
Спектр ¹H ЯМР [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]оцтової кислоти (2.1) в DMSO-d₆.



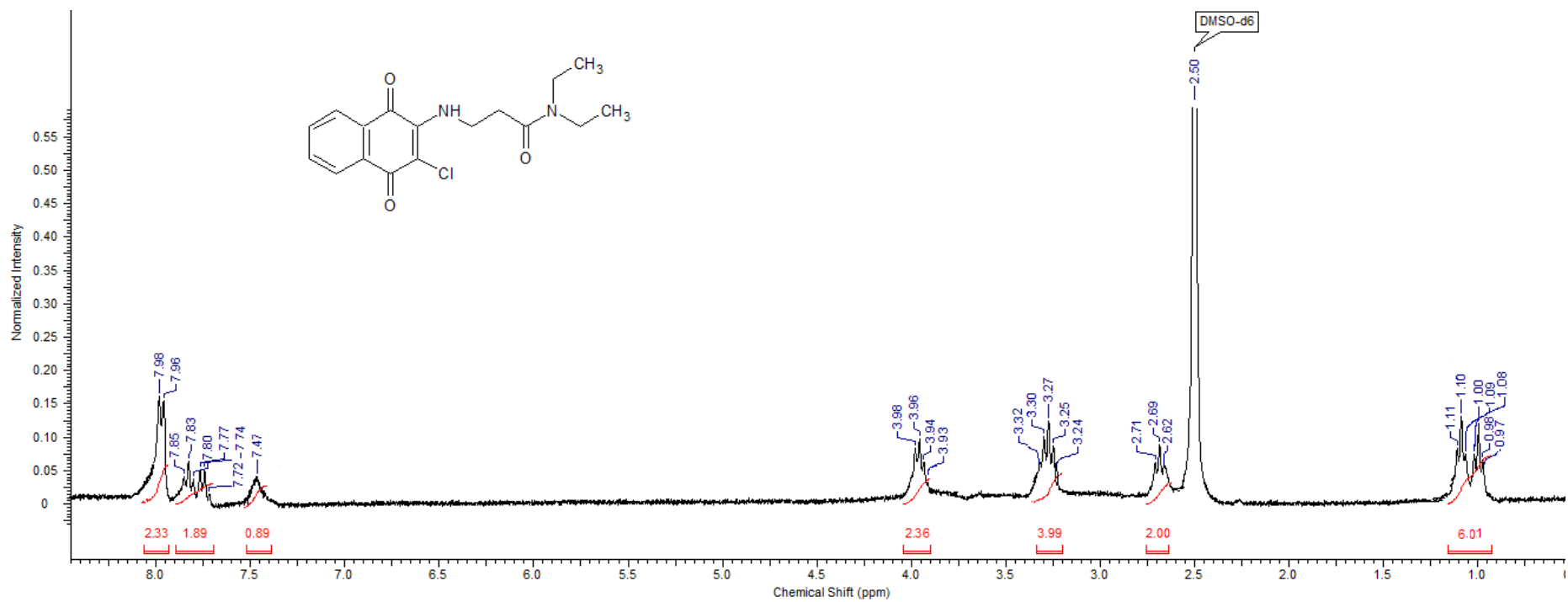
Спектр ¹H ЯМР 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]бутанової кислоти (2.3) в DMSO-d₆.



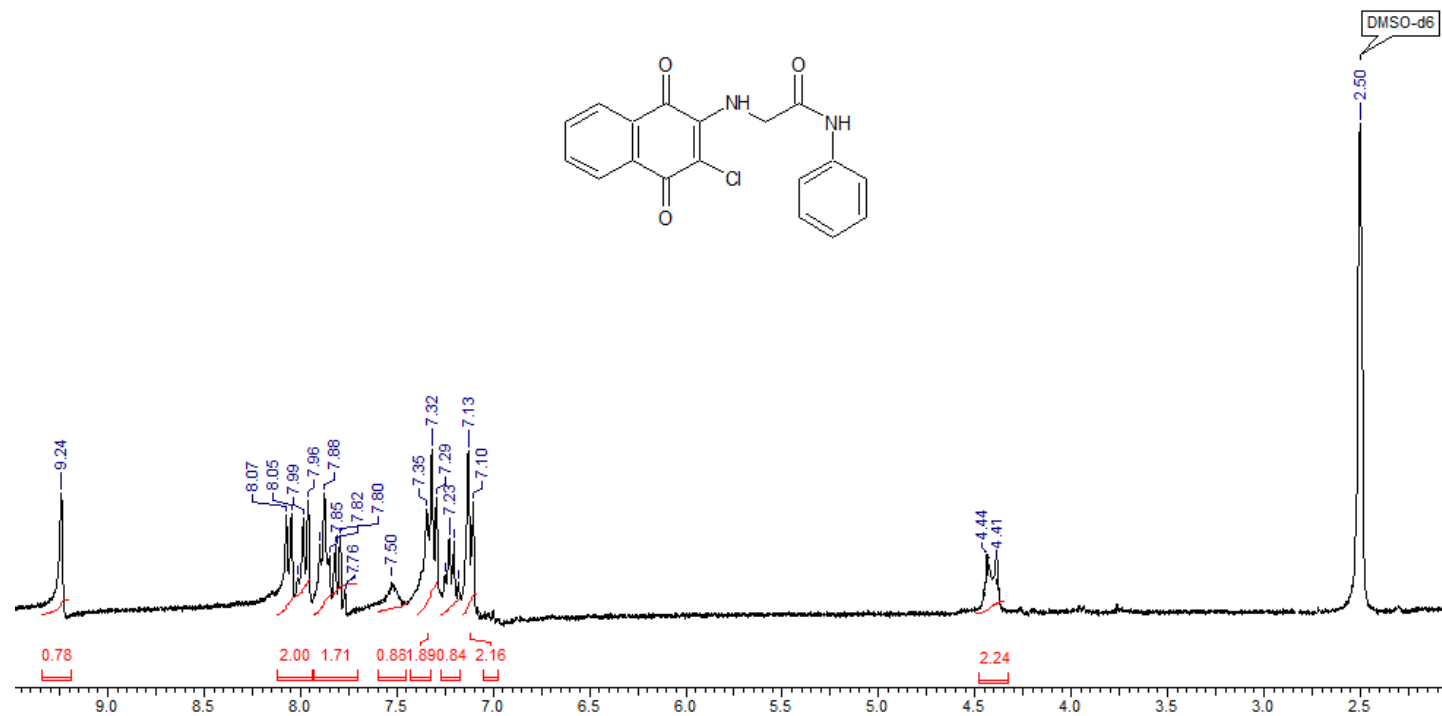
Спектр ¹H ЯМР [(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]ацетил хлориду (**3.15**) в DMSO-d₆.



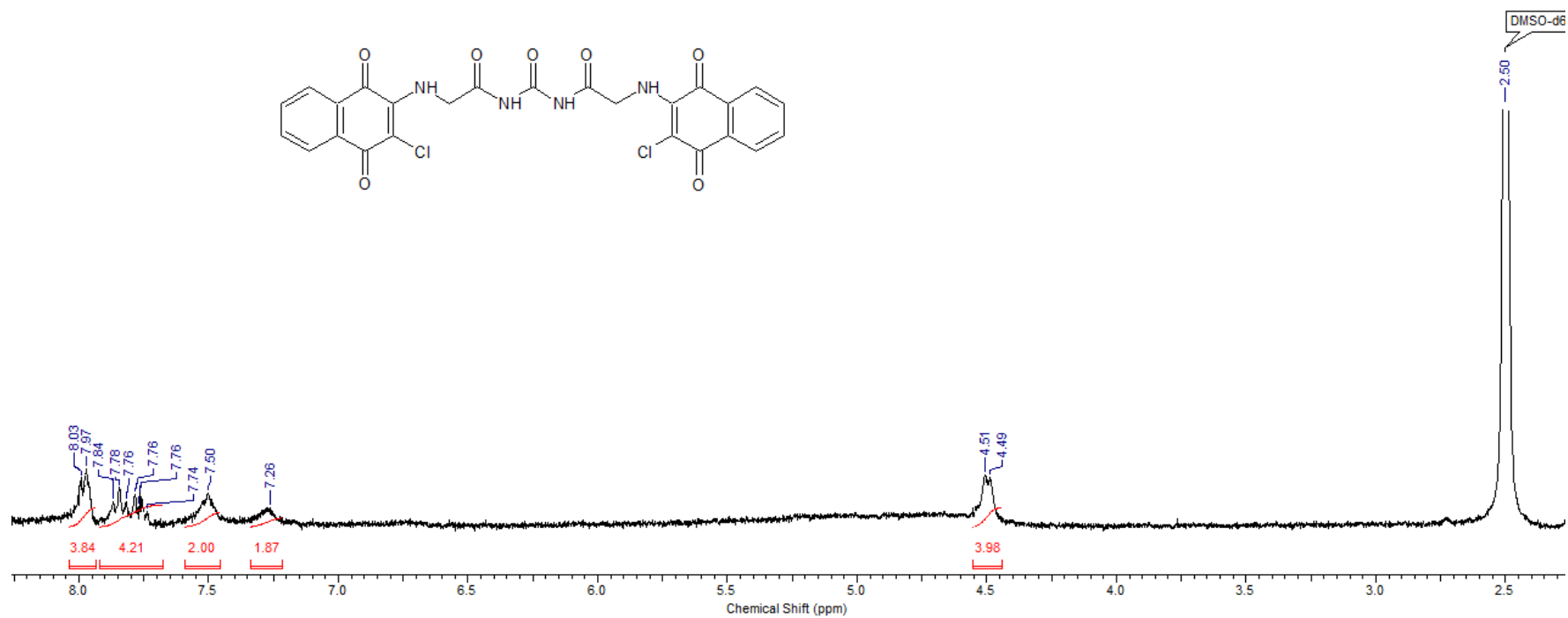
Спектр ¹H ЯМР 2-(2-оксипіролідініл-1)-3-хлоро-[1,4]-нафтохінону (2.5) в DMSO-d₆.



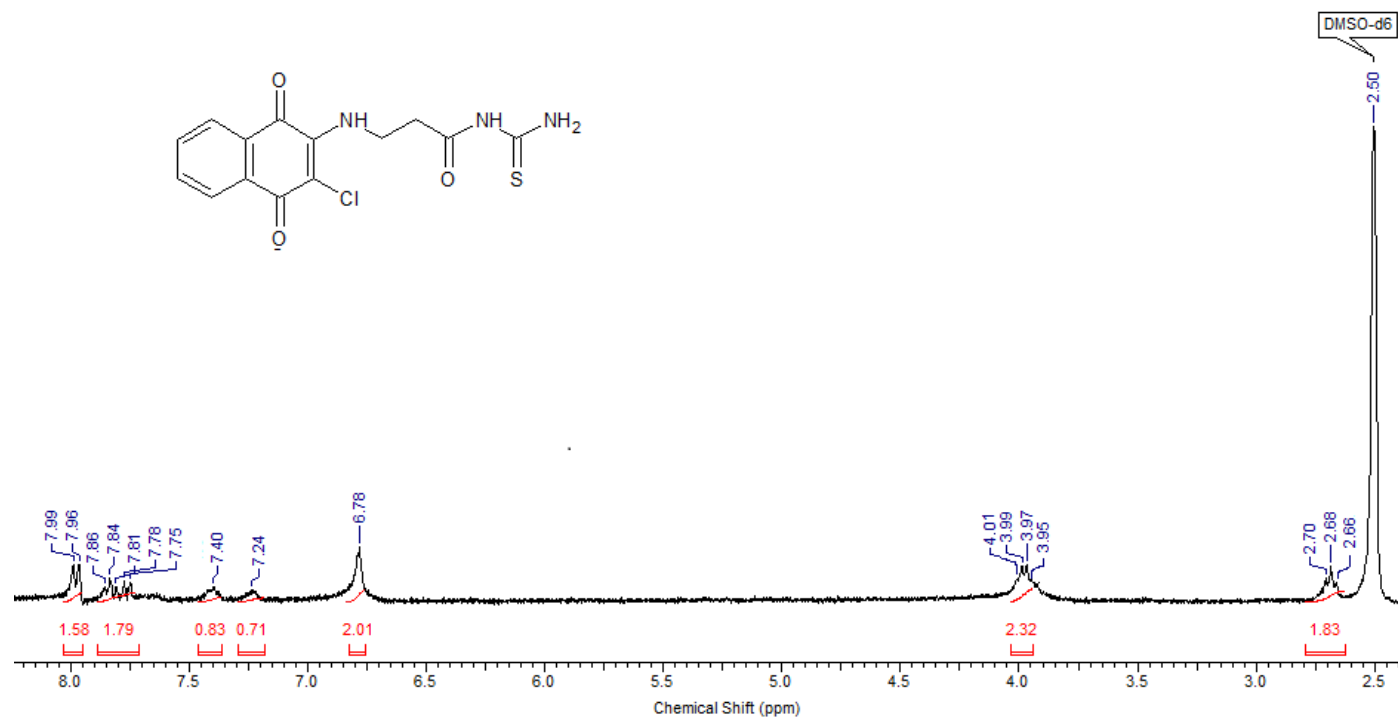
Спектр ¹H ЯМР 3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]-N,N-диетилпропанаміду (**3.19 в**) в DMSO-d₆.



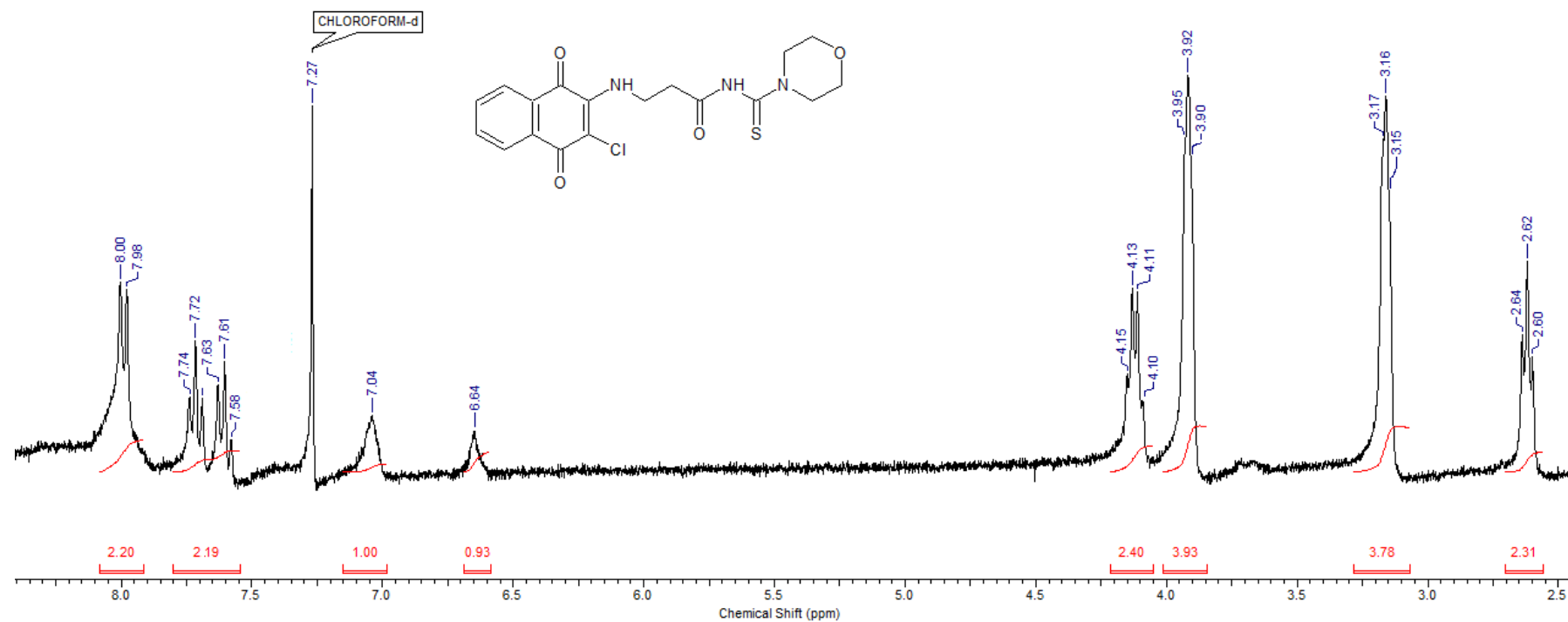
Спектр ¹H ЯМР 2-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]-N-(піридиніл-2)ацетамід (**3.18 e**) в DMSO-d₆.



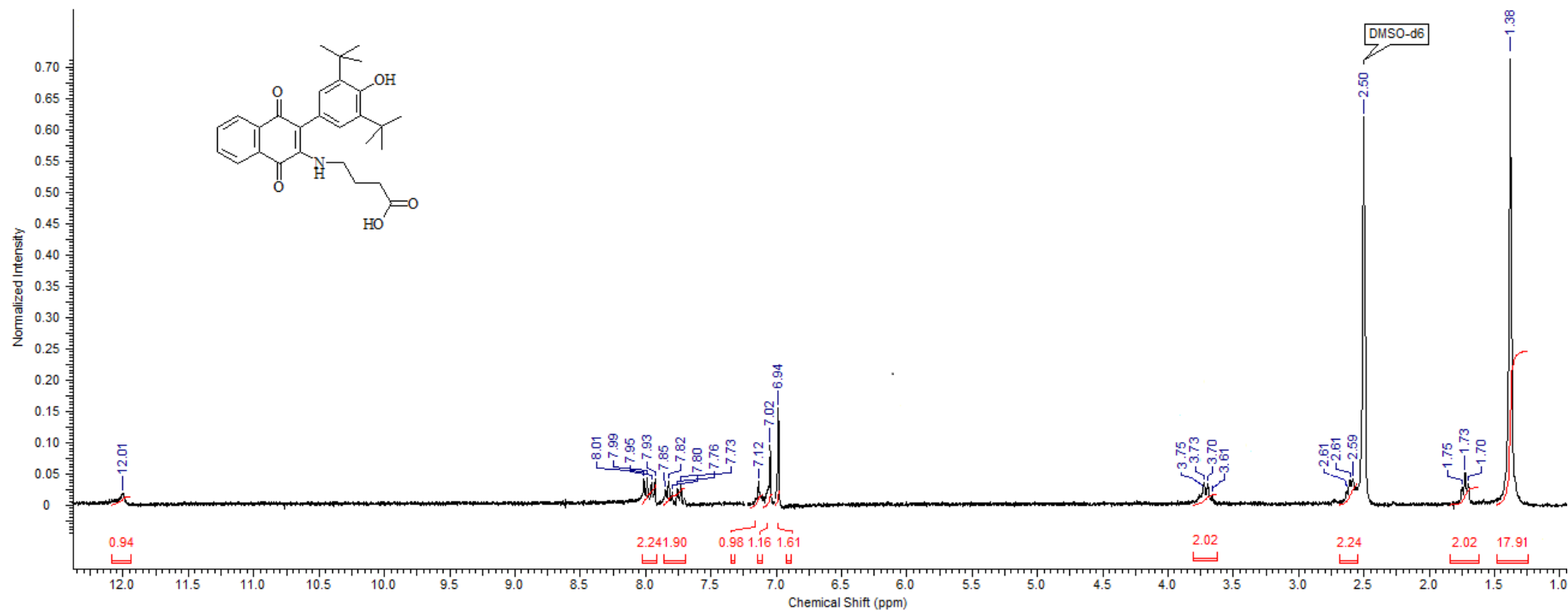
Спектр ¹H ЯМР N, N -біскарбамоїл-3-[(3-хлоро-1,4-диоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]ацетаміду (**3.21**) в DMSO-d₆



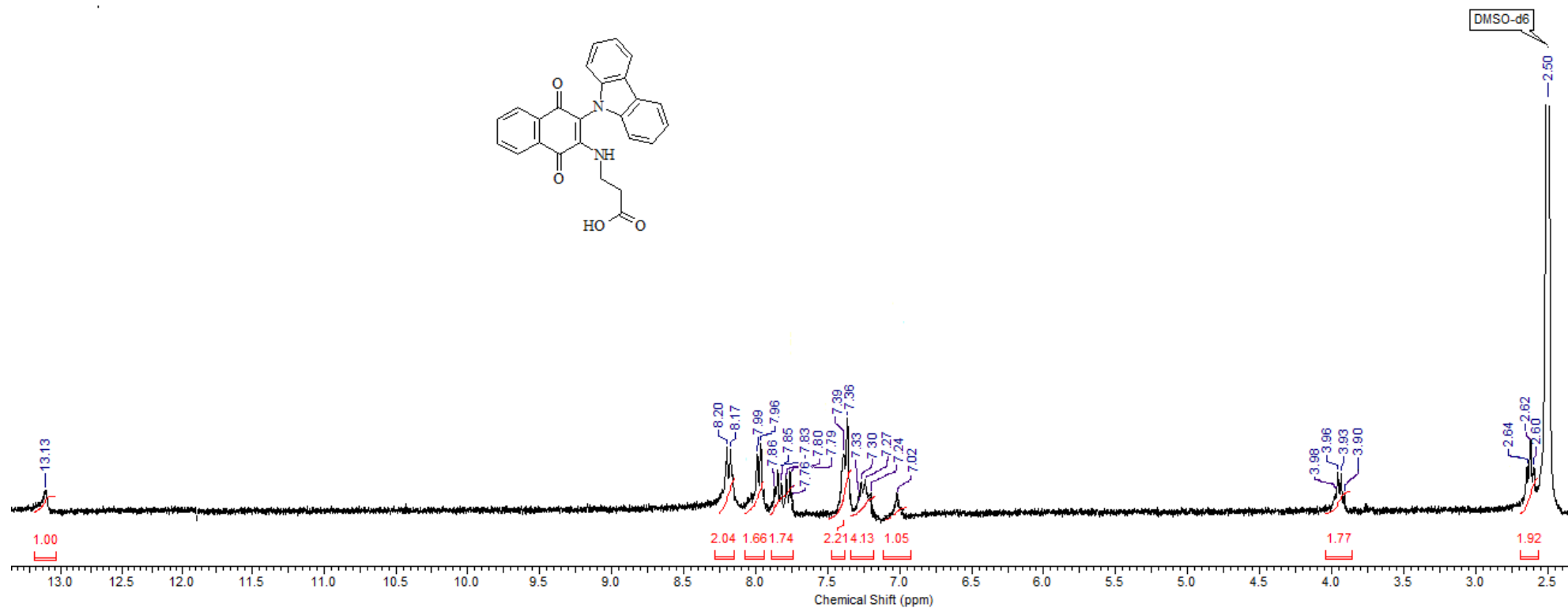
Спектр ¹H ЯМР N-карбамотіол-3-[(3-хлоро-1,4-диоксо-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]пропанаміду (**3.24**) в DMSO-d₆.



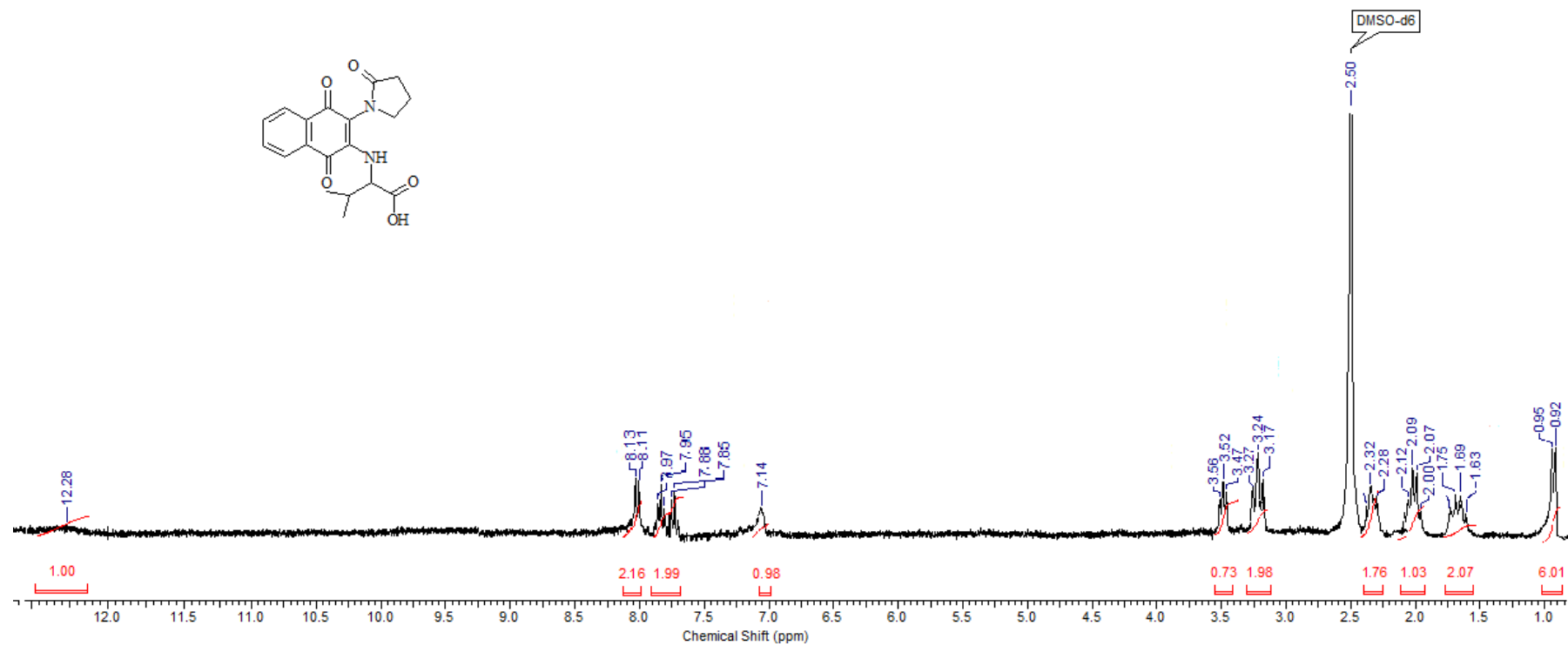
Спектр ^1H ЯМР 3-[(3-хлоро-1,4-діон-1,4-дигідронафталеніл-2)аміно]-N-(морфолініл-4-карбонотіол)пропан амід (3.28 a) в $\text{CH}_3\text{Cl-d}$.



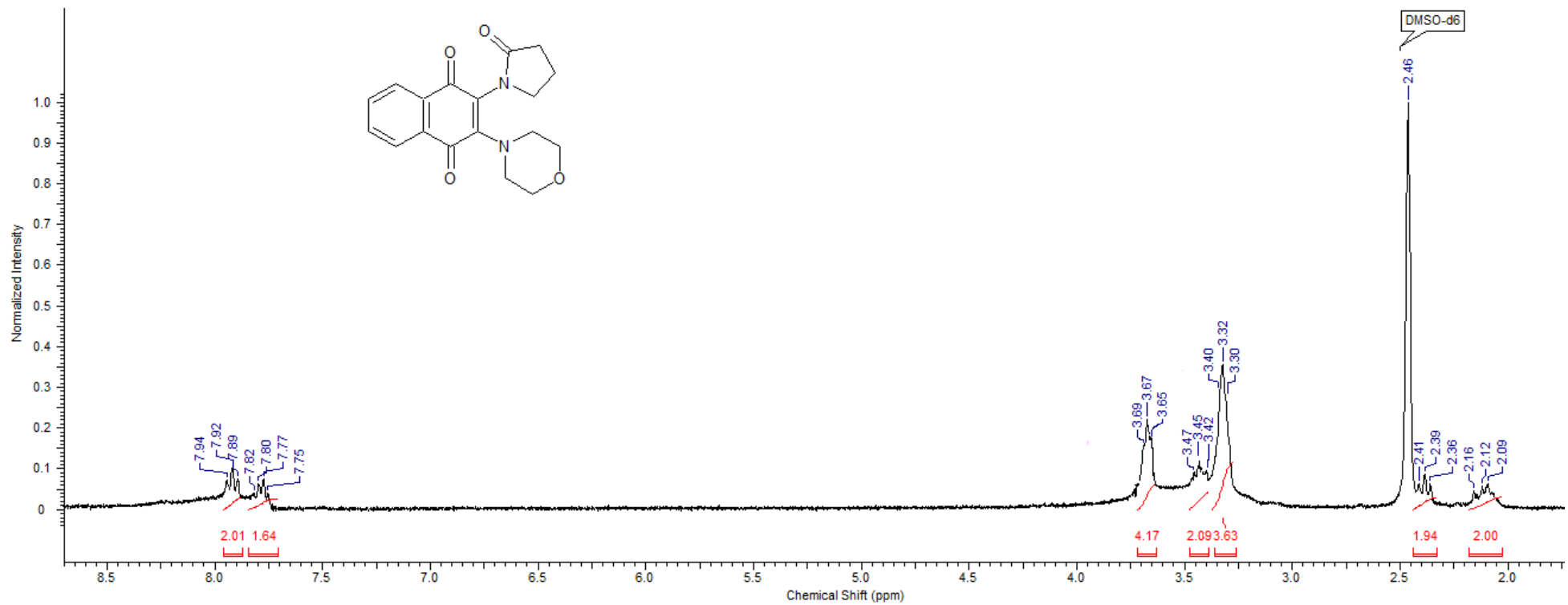
Спектр ^1H ЯМР 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-аміноіл]-бутиратної кислоти (4.4 в) в DMSO- d_6 .



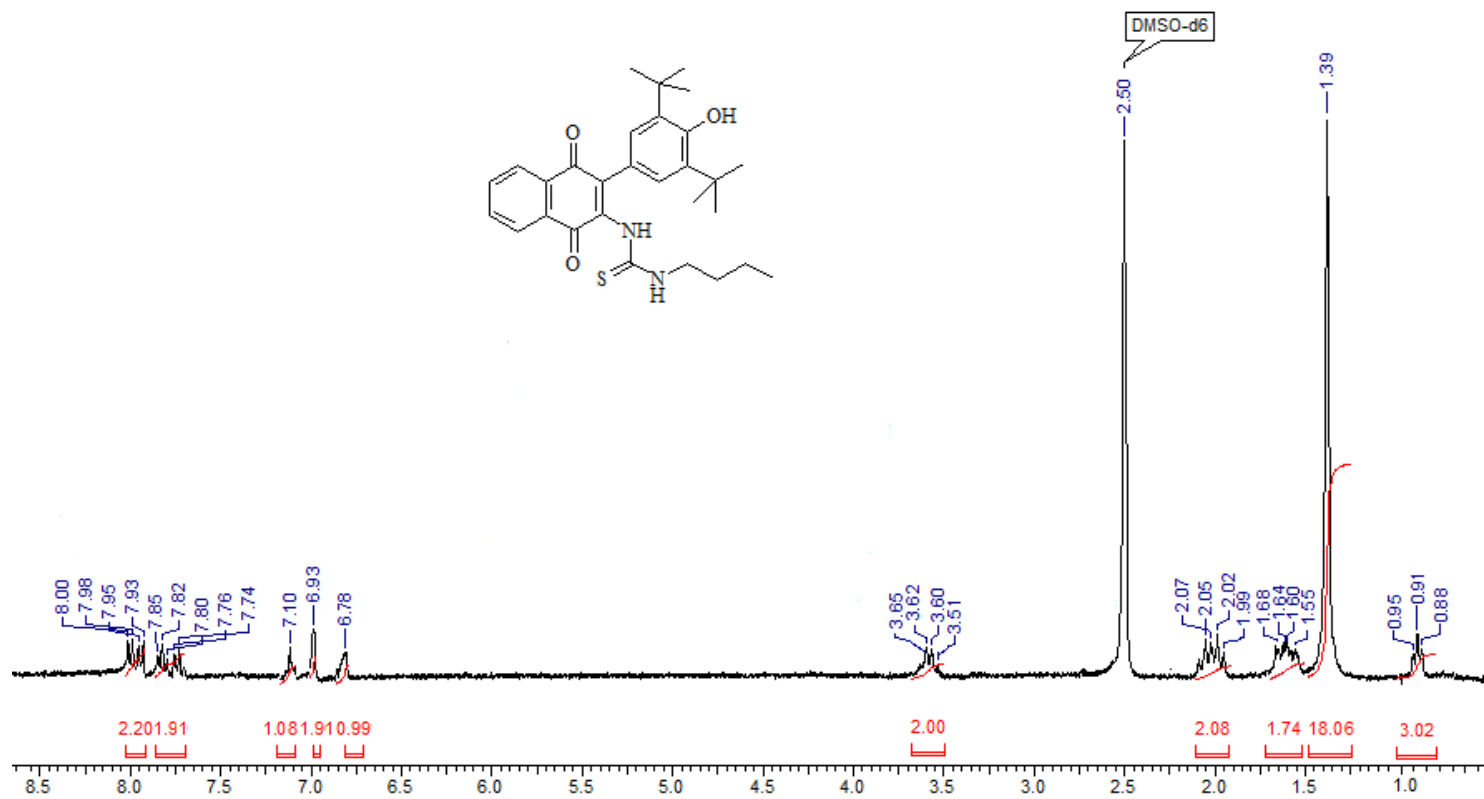
Спектр ¹H ЯМР 3-(3-карбазол-9-іл-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-аміноіл)-пропанової кислоти (**4.7 в**) в DMSO-d₆



Спектр ¹H ЯМР 2-[1,4-діоксо-3-(2-оксопіролідініл-1)-1,4-дигідронафталеніл-2-аміно]-3-метилбутиратної кислоти (4.8 ε) в DMSO-d₆



Спектр ¹H ЯМР 2-(морфолініл-4)-3-(2-оксопіролідініл-1)нафтален-1,4-діон (**4.9 a**) в DMSO-d₆.



Спектр ¹H ЯМР 1-бутил-3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталеніл-2]-тіосечовина (**4.17** г) в DMSO-d₆.