

Н. Є. Стадницька, С. В. Василюк, Н. Я. Монька, Г. М. Хоміцька,  
 А. В. Наконечна, М. О. Платонов<sup>1</sup>, В. І. Лубенець  
 Національний університет “Львівська політехніка”,  
 кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології;  
<sup>1</sup>Академія сухопутних військ імені гетьмана Петра Сагайдачного,  
 кафедра радіаційного хімічного біологічного захисту та екологічної безпеки

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ СОЛЕЙ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ З 2,3-ДИХЛОР-1,4-НАФТОХІНОНОМ

© Стадницька Н. Є., Василюк С. В., Монька Н. Я., Хоміцька Г. М.,  
 Наконечна А. В., Платонов М. О., Лубенець В. І., 2014

Досліджено нуклеофільне заміщення галогенів у 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні солями аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот.

**Ключові слова:** солі тіосульфокислот, арилювання, тіосульфоестери, 1,4-нафтохінон, тіосульфонати.

**The nucleophilic substitution of halogens in 2,3-dichlor-1,4-naphtoquinone with salts of aliphatic, aromatic and heterocyclic thiosulfonic acids have been researched.**

**Key words:** salts of thiosulfonic acids, arylation, thiosulfoesters, 1,4-naphtoquinone, thiosulfonates.

**Постановка проблеми.** За даними ВООЗ на сучасному етапі актуальною є проблема лікування та профілактики інфекційних захворювань, серед яких найпоширенішими є сезонні гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та грип. Кількість хворих на ГРВІ та грип становить 1,5 млрд. випадків за рік, що відповідає 75 % інфекційної патології в світі, а під час епідемій – близько 90 % всіх випадків. Крім того, існує прямий зв'язок цих захворювань з розвитком подальшої патології серця, легень, нирок та інших, зокрема хронічних захворювань. Терапія вірусних, бактеріальних, грибкових захворювань, враховуючи чутливість та резистентність вірусів і хвороботворних мікроорганізмів, вимагає постійної розробки ефективних противірусних, протимікробних препаратів на основі нових високоактивних субстанцій.

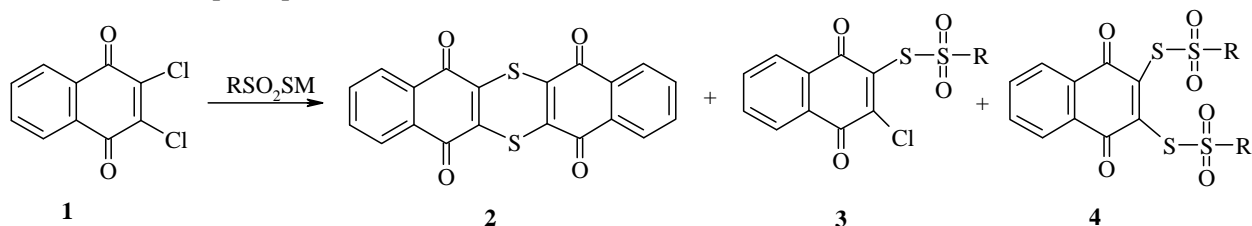
Структурні аналоги фітонцидів — тіосульфоестери проявляють широкий спектр біологічної активності. Вони запропоновані як ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, консерванти фруктів і овочів, інсектециди, радіопротекторні засоби та лікарські субстанції [1,2]. З іншого боку, відомо, що серед похідних бензохінону, нафтохінону зустрічають сполуки, що проявляють високу протимікробну активність і широкий спектр біологічної дії. Так, деякі етиленімінопохіднібензохінону (“Байер Е-39”, Байер А-139”) знайшли застосування як протипухлинні речовини, 5-оксинафтохінон (“Юглон”) і його похідні запропоновані як протитуберкульозні субстанції [3]. Практичне застосування, як фунгіцид і альгіцид знайшов 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон (“Фігон”)[4]. З огляду на вищезазначене перспективним є синтез тіосульфонатних похідних 1,4-нафтохінону для одержання нових біологічно активних сполук з антивірусною, антибактеріальною та протигрибковою дією, що можуть стати новими субстанціями для створення фармпрепаратів.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Спроби синтезу нафтохінонових естерів тіосульфокислот реакцією заміщення атомів хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні на тіосульфонатні фрагменти дією солей лужних металів тіосульфокислот проводили раніше Б. Г. Болдирев і В. Т. Колесников, але вони закінчувалися невдачею [5]. Незалежно від природи тіосульфокислоти як кінцевий

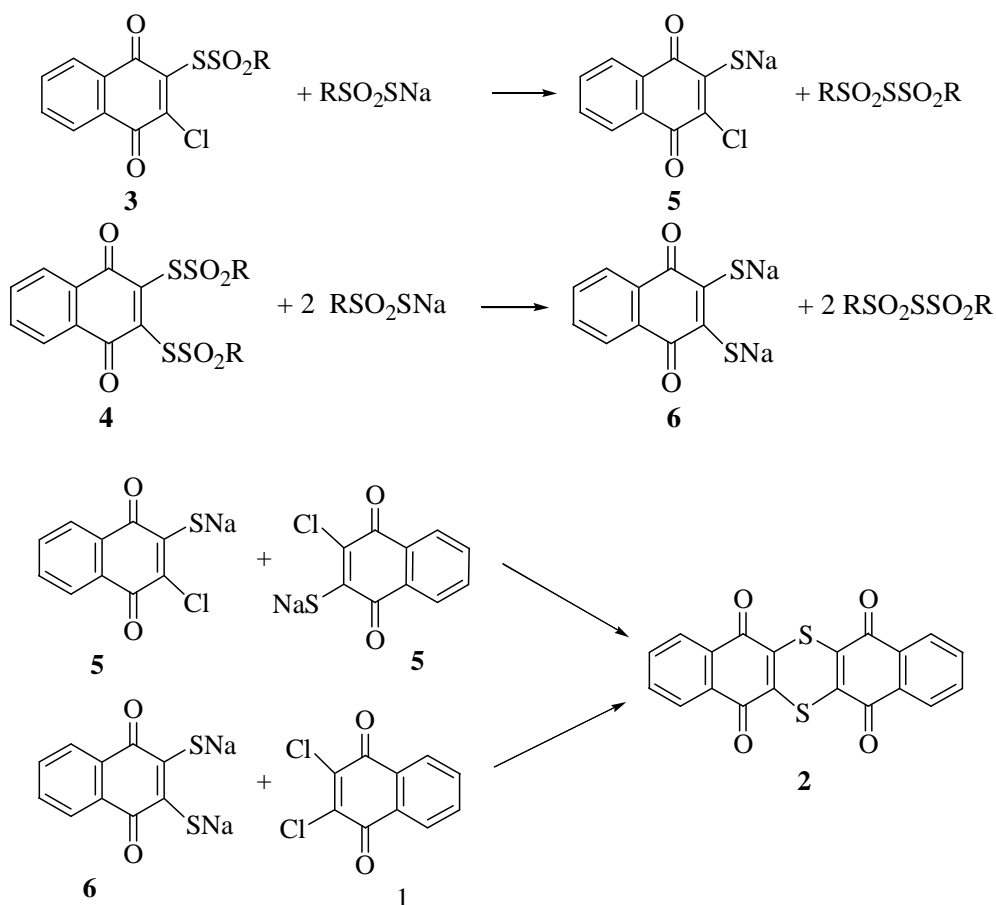
продукт реакції у всіх випадках ними був виділений осад дибенз[*b*, *i*]тіантрен-5,7,12,14-тетраону, будову якого підтвердили взаємодією 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з сульфідом натрію [6]. З огляду на це 2-амінофункціоналізовані 1,4-нафтохінонові естери тіосульфокислот ними були одержані із 2-ацетиламіно-3-хлорнафтохінону, що має рухомий атом хлору, дією калієвих солей тіосульфокислот при кімнатній температурі. Отже, були синтезовані 2-ацетиламіно-1,4-нафтохінонові-3-естери метан-, етан-, пропантіосульфокислот [5]. Взаємодія етилового естеру 2-*N*-ацетилгліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону з цими ж солями тіосульфокислот відбувалась з утворенням смолистих речовин, з яких цільові сполуки виділити не вдалось. Проте, метиловий естер 2-*N*-ацетилфенілаланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону легко утворював з калієвими солями вказаних вище тіосульфокислот відповідні 1,4-нафтохінонові тіосульфоестери [5]. Аналогічно, з утворенням тіосульфоестерів, реагує з калієвими солями метан- і бензентіосульфокислот метиловий естер 2-*N*-ацетиллейцино-3-хлор-1,4-нафтохінону [7]. Раніше було показано, що при взаємодії етокситіокарбамату калію в ацетано-спиртовому середовищі в присутності органічних основ з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном відбувається заміщення обох атомів хлору з утворенням 2-алкокси-3-етокситіокарбонілтіо-1,4-нафтохінону [8,9]. Враховуючи наведені вище дані, подальші дослідження реакції заміщення солями тіосульфокислот галогенів у хіноїдних системах є актуальною проблемою, оскільки одержані при цьому 1,4-нафтохінонові *S*-естери тіосульфокислот можуть бути цікавими як нові потенційні біологічно активні сполуки та нові тіолюючі хімічні реагенти.

**Мета роботи** – дослідити особливості перебігу реакції заміщення 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону солями тіосульфокислот, синтезувати 1,4-нафтохінонові тіосульфоестери, обчислити їх параметри лікоподібності та здійснити прогнозований скринінг біологічної активності найперспективніших сполук.

**Обговорення результатів.** Продовжуючи дослідження в напрямку синтезу та вивчення властивостей нових *S*-естерів тіосульфокислот у цій роботі ми проаналізували літературні дані з взаємодії солей тіосульфокислот та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону. Слід відзначити, що фільтрат реакційної маси після відділення утвореного осаду дибенз[*b*, *i*]тіантрен-5,7,12,14-тетраону не аналізували [5]. За умови проведення цієї реакції при одночасному змішуванні реагуючих компонентів в ацетонводному розчині за кімнатної температури [5] встановлено, що заміщення атомів хлору відбувається дуже швидко і фактично закінчується через 0,5 год з утворенням осаду дибенз[*b*, *i*]тіантрен-5,7,12,14-тетраону (**2**) з виходом 47,3 %. Після відгонки ацетону з фільтрату була виділена суміш сполук, з якої методом фракційної кристалізації ми виділили продукти моно-і дизаміщення тіосульфатними фрагментами атомів хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні, згідно з такою схемою перетворень:

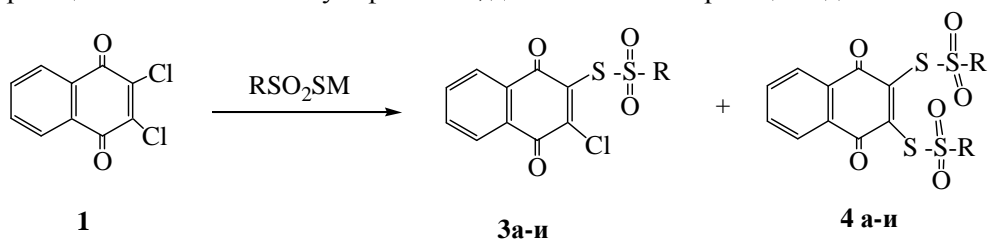


Це свідчить, що атоми хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні легко заміщаються на тіосульфатні фрагменти, з утворенням *S*-естерів тіосульфокислот з 1,4-нафтохіноновими фрагментами, а утворення осаду дибенз[*b*, *i*]тіантрен-5,7,12,14-тетраону (**2**) можна пояснити перебігом конкуруючої реакції взаємодії цільових нафтохінонових естерів тіосульфокислот з вихідними солями тіосульфокислот, що супроводиться утворенням тіолятів 1,4-нафтохінонів, які взаємодіють між собою та з вихідним 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном, згідно з такою схемою перетворень:



Одержані результати показують, що атоми хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні легко можна замінити на тиосульфатні фрагменти, але спостерігається висока реакційна здатність 1,4-нафтохінонових S-естерів тиосульфокислот похідних 1,4-нафтохінону по відношенню до нуклеофільних реагентів, зокрема до натрієвих чи калієвих солей тиосульфокислот, у разі взаємодії з надлишком яких відбувається конкуруюча реакція з утворенням суміші проміжних моно- (5) і дитіолятів (6) 1,4-нафтохінону, що пояснює утворення сполуки (2).

Проведено дослідження взаємодії калієвих та натрієвих солей різних тиосульфокислот з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном в різних умовах. Реакція відбувалась в різних розчинниках (метанол, ДМФА, толуен, метилен хлорид, ацетон) і за різного температурного режиму ( $-15 \div 20^\circ\text{C}$ ), при поступовому додаванні розчинів солей тиосульфокислот до розчину нафтохінону (1), контролюючи методом ТШХ наявність в реакційній масі солей тиосульфокислот, для забезпечення реакції згідно зі схемою:



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(а), CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), CH<sub>3</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), CH<sub>3</sub>COONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д),



M = Na, K

За низьких температур ( $-15 \div -10^\circ\text{C}$ ), зокрема в ацетоні, реакція 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з солями тиосульфокислот практично закінчується через 30 хв від початку змішування (контроль

ТШХ). У цих умовах швидкість утворення нафтохінонових естерів тіосульфокислот перевищує швидкість їх взаємодії з вихідними солями тіосульфокислот, оскільки вихід побічного продукту реакції (2) при цьому становив не більше 5 %. У випадку еквімолярних кількостей 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (1) і солей тіосульфокислот одержано суміш моно- (3а-и) і дизаміщених (4а-и) продуктів взаємодії, з переважаючою кількістю перших, які є кристалічними речовинами оранжевого кольору, розчинними в спиртах і ацетоні. Будова сполук (3а-и) підтверджена даними <sup>1</sup>Н ЯМР та ІЧ-спектроскопій, їх склад – результатами елементного аналізу. Характеристики сполук (3а-и) наведені в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Характеристики S-2-(3-хлор-1,4-нафтохінонових) естерів тіосульфокислот (3а-и)

№ сполуки	Вихід, %	Т пл., °С (розч. для крисст.)	Знайдено Розраховано, %					Брутто формула
			С	Н	Cl	N	S	
3а	54	134 (етанол)	<u>52,39</u>	<u>2,63</u>	<u>9,83</u>	-	<u>17,27</u>	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			52,68	2,49	9,71		17,58	
3б	45	148 (метанол)	<u>53,62</u>	<u>3,12</u>	<u>9,57</u>	-	<u>16,68</u>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			53,90	2,93	9,36		16,93	
3в	49	170розкл (етанол)	<u>52,85</u>	<u>3,29</u>	<u>8,63</u>	<u>3,04</u>	<u>14,92</u>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClNO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
			51,13	3,10	8,38	3,31	15,16	
3г	52	178 (етанол)	<u>49,06</u>	<u>3,18</u>	<u>8,93</u>	<u>3,06</u>	<u>14,42</u>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClNO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
			49,26	2,99	8,08	3,19	14,61	
3д	21	78 (метанол)	<u>47,84</u>	<u>2,23</u>	<u>17,51</u>	-	<u>15,82</u>	C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			48,13	2,02	17,76		16,06	
3е	52,7	176-177 (метанол)	<u>54,49</u>	<u>2,93</u>	<u>8,29</u>	<u>3,14</u>	<u>15,23</u>	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> ClNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			54,74	2,66	8,50	3,36	15,38	
3є	42	210 (метанол)	<u>47,82</u>	<u>2,95</u>	<u>7,22</u>	<u>8,96</u>	<u>13,23</u>	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
			47,65	2,74	7,40	8,77	13,39	
3ж	54	79 (метанол)	<u>48,51</u>	<u>4,03</u>	<u>10,63</u>	-	<u>18,42</u>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			48,76	3,80	10,28		18,59	
3з	22	108 (метанол)	<u>45,89</u>	<u>3,06</u>	<u>11,43</u>	-	<u>19,96</u>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			45,50	2,86	11,19		20,24	
3и	32	174-176 (метанол)	<u>43,45</u>	<u>2,63</u>	<u>11,52</u>	-	<u>20,98</u>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
			43,64	2,31	11,73		21,16	

Отже, за низьких температур в апротонних розчинниках атоми хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні легко заміщуються на тіосульфонатний фрагмент з утворенням продуктів моно- і дизаміщення. При кімнатній температурі ця реакція відбувається з утворенням переважаючої кількості гетероциклічної сполуки (2), яка є продуктом взаємодії нафтохінонових естерів тіосульфокислот з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном та солями лужних металів тіосульфокислот.

Розроблення ефективних лікарських субстанцій є тривалим процесом і вимагає колосальних фінансових затрат. Більшість відомих діючих субстанцій медичних препаратів були виявлені в результаті систематичної оптимізації сполук-лідерів, знайдених під час тестування речовин на тваринах, на ізольованих органах або *in vitro* на моделях інгібування ферментів чи зв'язування з рецепторами. Крім того, у вказаних дослідженнях на одну відкриту лікарську субстанцію припадає сотні тисяч, а то й більше, досліджуваних сполук [10]. З огляду на це все частіше початковим етапом пошуку фармакологічно активних речовин стає використання доекспериментальних методів *in silico* [11]. Серед таких методів виокремити використання лікоподібних (“drug-like”) характеристик в пошуку потенційних кандидатів на лікарську субстанцію.

**Дані  $^1\text{H}$  ЯМР та ІЧ-спектроскопій S-2-(3-хлор-1,4-нафтохінонових) естерів  
тіосульфокислот (3а-и)**

№ сполуки	ІЧ-спектр, $\gamma$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.
1	2	3
<b>3а</b>	1688 (C=O), 1659 (C=O), 1602, 1586, 1468 (C=C <sub>ар</sub> ), 1302 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1138 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> )	8,17-8,09 м (2H), 7,75-7,34 м (2H), 7,25 м (5H, H <sub>ар</sub> )
<b>3б</b>	1677 (C=O), 1658 (C=O), 1598, 1582, 1485 (C=C <sub>ар</sub> ), 1312 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1128 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> )	8,10-8,03 м (2H), 7,70-7,30 м (2H), 7,49 д (2H, H <sub>ар</sub> ), 7,14 д (2H, H <sub>ар</sub> ), 2,36 с (3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3в</b>	1667 (C=O), 1660 (C=O), 1608 1598, 1560, (C=C <sub>ар</sub> ), 3265 (NH), 1660, 1540, 1320 (NH), 1316 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1124 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> )	8,14-8,03 м (2H), 7,70-7,34 м (2H), 7,64 д (2H, H <sub>ар</sub> ), 7,56 д (2H, H <sub>ар</sub> ), 10,08с (1H, NH), 2,12 с (3H, COCH <sub>3</sub> )
<b>3г</b>	1674 (C=O), 1658 (C=O), 1599, 1569, 1560 (C=C <sub>ар</sub> ), 3332 (NH), 1646, 1632, 1552, (NH), 1710 (C=O), 1298 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1136 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> )	8,15-8,05 м (2H), 7,64-7,56 м (2H), 7,36 д (2H, H <sub>ар</sub> ), 7,24 д (2H, H <sub>ар</sub> ), 9,86с (1H, NH), 3,78 с (3H, OCH <sub>3</sub> )
<b>3д</b>	1690 (C=O), 1678 (C=O), 1602, 1570, 1495 (C=C <sub>ар</sub> ), 1332 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1120 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> )	8,08-7,95 м (2H), 7,66-7,42 м (2H), 7,61 д (2H, H <sub>ар</sub> ) 7,74 д (2H H <sub>ар</sub> )
<b>3е</b>	1672 (C=O), 1652 (C=O), 1600, 1576 (C=C <sub>ар</sub> ), 1306 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1132 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> ), 832, 788, 7634 (хінолінове ядро)	8,17-8,09 м (2H), 7,72-7,34 м (2H), 7,64-7,82 м (3H, H <sub>ар</sub> ) 7,70-9,20 м (6H, H <sub>ар</sub> )
<b>3є</b>	3324(NH), 1708 (C=O), 1684 (C=O), 1656 (C=O), 1634 (NH), 1604, 1588 (C=C <sub>ар</sub> ), 1322 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1116 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> ),	9,17-6,97 м (3H), 7,72-8,14 м (4H), 9,86с (1H, NH), 3,78 с (3H, OCH <sub>3</sub> )
<b>3ж</b>	1684 (C=O), 1652 (C=O), 1586, 1598, 1560, 1456 (C=C <sub>ар</sub> ), 1316 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1140 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> ),	0,86 м (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,1-1,9 м (4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,73 м (2H, SCH <sub>2</sub> ), 7,65-8,10 м (4H, Ar-H)
<b>3з</b>	1686 (C=O), 1650 (C=O), 1600, 1588, 1560 (C=C <sub>ар</sub> ), 1312 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1136 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> ),	0,92 м (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,71 м (2H, SCH <sub>2</sub> ), 7,61-8,10 м (4H, Ar-H) -
<b>3и</b>	1680 (C=O), 1650 (C=O), 1600, 1588, 1560 (C=C <sub>ар</sub> ), 1320 <sub>γ<sub>ас</sub></sub> , 1136 <sub>γ<sub>с</sub></sub> (SO <sub>2</sub> ),	3,21 м (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,55-8,10 м (4H, Ar-H)

Більшість лікарських субстанцій є порівняно невеликими і ліпофільними молекулами. Ґрунтуючись на цих спостереженнях, сформульовано емпіричні правила щодо вибору претендентів на лікарську субстанцію (правила Ліпінського або “правила п’яти”), згідно з якими вимагається, щоб лікарська субстанція мала молекулярну масу не більше 500, ліпофільність  $\log P < 5$ , щоб у молекулі було не більше п’яти донорів водневого зв’язку і не більше 10 атомів нітрогену і оксисену (груба оцінка числа акцепторів водневого зв’язку) [12]. Якщо, дві або більше вимог з цих правил не буде дотримано, то існує великий ризик поганій біодоступності сполуки. Тому представлені правила зазвичай використовуються для прогнозування лікоподібних властивостей сполук під час планування експерименту та як один з критеріїв оптимізації сполук-лідерів [13].

Для синтезованих в ході досліджень нафтохінонових естерів тіосульфокислот (**3а-и**, **4а-и**) проведено розрахунок критеріїв Ліпінського за допомогою інтернет-сервісу [14], який пропонує програмний пакет обробки введених структур та обчислення властивостей.

Значення критеріїв лікоподібності тіосульфестерів (3а-и, 4а-и)

Номер сполуки	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å <sup>2</sup>	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å <sup>3</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>3а</b>	3,54	68,28	23	364,83	4	0	3	273,1
<b>3б</b>	3,99	68,28	24	378,86	4	0	3	289,7
<b>3в</b>	2,76	97,38	27	421,88	6	1	4	321,0
<b>3г</b>	3,25	106,62	28	437,88	7	1	5	330,0
<b>3д</b>	4,22	68,28	24	399,28	4	0	3	286,6
<b>3е</b>	3,5	81,18	27	415,88	5	0	3	312,9
<b>3є</b>	3,04	135,3	31	477,91	9	2	5	354,8
<b>3ж</b>	3,45	68,28	21	344,84	4	0	5	268,6
<b>3з</b>	2,34	68,28	19	316,79	4	0	3	235,0
<b>3и</b>	2,01	68,28	18	302,76	4	0	2	218,2
<b>4а</b>	4,21	102,43	32	502,62	6	0	6	380,5
<b>4б</b>	5,10	102,43	34	530,67	6	0	6	413,6
<b>4в</b>	2,64	160,62	40	616,72	10	2	8	476,4
<b>4г</b>	3,62	179,09	42	648,72	12	2	10	494,4
<b>4д</b>	5,56	102,43	34	571,51	6	0	6	407,6
<b>4е</b>	4,12	128,21	40	604,71	8	0	6	460,2
<b>4є</b>	3,2	236,46	48	728,77	16	4	10	544,0
<b>4ж</b>	4,02	102,43	28	462,64	6	0	10	371,6
<b>4з</b>	1,89	102,43	24	406,53	6	0	6	304,4
<b>4и</b>	1,14	102,43	22	378,47	6	0	4	270,8

Аналіз отриманих результатів розрахунку критеріїв лікоподібності (табл.3) вказує на те, що S-2-(3-хлор-1,4-нафтохінонові) естери тіосульфокислот (**3**) не мають жодних відхилень від правил Ліпінського, в той час як у більшості дитіоестерів 1,4-нафтохінону (**4**) простежується одне, а подекуди й два відхилення від вищезгаданих правил.

З метою подальшої оптимізації експериментальних біологічних досліджень та пошуку нових ефективних лікарських субстанцій виконано прогноз біологічної активності S-2-(3-хлор-1,4-нафтохінонові) естери тіосульфокислот (**3**) за структурною формулою в інтернет-версії комп'ютерної програми PASS(Prediction of Activity Spectra for Substances) [15]. Вказана програма прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 500 видів біологічної активності [16].

Робота системи PASS, ґрунтується на аналізі залежності “структура-активність” для речовин з навчальної вибірки, що містить більше 35000 різноманітних біологічно активних речовин. Навчальна вибірка постійно поповнюється новими даними про біологічно активні сполуки, які відбираються як з публікацій в науково-технічній літературі, так і з численних баз даних, а також неопубліковану в наукових журналах “сіру” інформацію [17, 18].

Для програми PASS середня точність прогнозу становить близько 85 %, що цілком достатньо для її застосування на практиці з метою прогнозу спектра біологічної активності нових речовин [18].

На основі результатів скринінгу біологічної активності тіосульфестерів (**3а-и**) за допомогою комп'ютерної програми PASS вибрано пріоритетні напрямки експериментальних досліджень цих речовин (табл. 4).

**Пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень синтезованих тіосульфостерів  
визначені з використанням комп'ютерної програми PASS**

Біологічні ефекти, що доцільно досліджувати	Розрахункова ймовірності прояву біологічного ефекту (Pa)										
	За	Зб	Зв	Зг	Зд	Зе	Зє	Зж	Зз	Зи	Зи
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	11
<i>Arylsulfate sulfotransferase inhibitor</i>	0,774	0,793	-	-	0,674	-	-	0,527	0,705	0,633	0,633
<i>Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor</i>	0,777	0,602	-	-	0,805	0,860	-	0,562	0,656	0,694	0,694
<i>Complement factor D inhibitor</i>	0,742	0,624	0,433	-	0,681	0,448	-	0,640	0,763	0,712	0,712
<i>Thioredoxin inhibitor</i>	0,712	0,578	0,462	-	0,648	0,638	-	0,730	0,721	0,624	0,624
<i>Phospholipid-translocating ATPase inhibitor</i>	0,708	0,586	0,512	-	0,646	0,485	-	0,542	0,671	0,625	0,625
<i>Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor</i>	0,741	0,632	-	-	0,671	-	-	0,687	0,747	0,707	0,707
<i>3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor</i>	0,685	0,569	-	-	-	-	-	0,505	0,638	0,574	0,574
<i>Glutamyl endopeptidase II inhibitor</i>	0,699	0,766	0,405	-	0,638	0,414	-	0,575	0,677	0,617	0,617
<i>Antiseborrheic</i>	0,691	0,732	-	-	0,706	0,629	-	0,820	0,837	0,629	0,629
<i>Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor</i>	0,669	0,510	-	-	0,607	0,792	-	0,477	0,607	0,638	0,638
<i>2-Hydroxyacetone-semialdehyde hydrolase inhibitor</i>	0,650	0,743	0,402	-	0,479	-	-	0,466	0,742	0,454	0,454
<i>Cl--transporting ATPase inhibitor</i>	0,651	0,497	0,649	-	0,547	-	-	0,549	0,609	0,512	0,512
<i>NADPH peroxidase inhibitor</i>	0,644	0,420	-	-	0,554	-	-	0,538	0,710	0,600	0,600
<i>CDC25B inhibitor</i>	0,600	0,488	-	-	0,551	0,441	-	0,533	0,594	0,562	0,562
<i>Chloride peroxidase inhibitor</i>	0,615	0,452	-	-	0,549	0,479	-	-	0,549	0,582	0,582
<i>IgA-specific serine endopeptidase inhibitor</i>	0,600	0,432	-	-	0,662	0,728	-	0,745	0,657	0,529	0,529
<i>CYP2J substrate</i>	0,633	0,642	0,433	-	0,613	-	-	0,722	0,662	0,596	0,596
<i>Chlordecone reductase inhibitor</i>	0,603	0,515	-	-	0,645	-	-	0,568	0,598	0,550	0,550
<i>Glucuronate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor</i>	0,630	0,517	0,493	0,480	0,687	0,654	-	0,638	0,683	0,594	0,594

<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>Phobic disorders treatment</i>	0,619	0,458	-	-	0,680	-	-	0,549	0,617	0,568
<i>Ompin inhibitor</i>	0,575	0,637	-	-	-	-	-	0,485	0,546	0,491
<i>CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor</i>	0,536	-	-	-	0,605	-	-	-	0,466	-
<i>5-O-(4-coumaroyl)-D-quinate 3'-monoxygenase inhibitor</i>	0,579	0,493	-	-	0,626	-	-	0,500	0,608	0,545
<i>Anaphylatoxin receptor antagonist</i>	0,556	0,424	-	-	0,604	-	0,462	-	0,480	0,450
<i>(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor</i>	0,495	-	-	-	0,426	0,647	-	-	-	0,401
<i>Alkane 1-monoxygenase inhibitor</i>	0,524	0,558	-	-	0,417	0,652	-	-	0,562	0,470
<i>Nicotine dehydrogenase inhibitor</i>	0,506	0,411	-	-	0,524	0,629	-	-	0,439	0,434
<i>(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor</i>	0,447	-	-	-	-	0,626	-	-	-	-
<i>Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor</i>	0,481	0,542	-	-	0,474	0,627	-	0,608	0,598	-
<i>2-Hydroxyquinoline 8-monoxygenase inhibitor</i>	0,473	-	-	-	0,492	0,609	-	-	0,487	0,434
<i>Carboxypeptidase Taq inhibitor</i>	0,420	-	-	-	-	0,611	-	-	0,438	-
<i>Anthelmintic</i>	-	-	-	0,451	-	-	0,697	-	-	0,400
<i>Chemoprotective</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,876	0,902	0,971
<i>Antiinflammatory</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,433	0,651
<i>Aldehyde oxidase inhibitor</i>	0,570	0,503	-	-	0,586	-	-	0,682	0,668	0,603
<i>GST A substrate</i>	0,491	-	-	-	0,472	-	-	0,702	0,644	0,606
<i>Cutinase inhibitor</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,776	0,628	-
<i>IgA-specific metalloendopeptidase inhibitor</i>	0,592	-	-	-	0,456	0,728	-	0,688	-	0,413
<i>CYP2J2 substrate</i>	0,599	0,551	-	-	0,582	-	-	0,696	0,624	0,563
<i>Mucomembranous protector</i>	-	0,416	-	-	0,400	-	-	0,643	0,617	0,439
<i>Benzoate-CoA ligase inhibitor</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,601	0,411	-
<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	0,536	0,514	-	-	0,491	-	-	0,610	0,561	0,478
<i>Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor</i>	0,480	0,401	-	-	0,417	0,411	-	0,556	0,619	0,448



**Експериментальна частина.** ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записано на спектрометрі “Varian VXR-300”, (хімічні зсуви  $^1\text{H}$  виражені в  $\delta$  – шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- $\text{D}_6$ , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

**2-(4-Ацетиламінофенілсульфонілтіо)-3-хлор-1,4-нафтохінон (3 в).**

**Методика.1.** До ацетонового розчину 0,56 г (0,0025 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (1) охолоджували до  $-10^\circ\text{C}$  і при інтенсивному перемішуванні повільно додавали 0,50 г (0,0020 моль) сухої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Реакційна маса набувала темно оранжевого кольору. У вказаних умовах масу витримували 0,5 год. Утворений при цьому кристалічний осад червоно-фіолетового кольору (2) масою 0,17 г відфільтровували. З фільтрату при охолодженні розчинник відганяли у вакуумі. Отриману суміш продуктів моно- та дизаміщення розділяли фракційною кристалізацією з метанолу (контроль за ТШХ) 1: 10. Вихід продукту (3в) 0,48 г (49 %) з  $R_f=0,6$  та продукту (4в) 0,12г (22,5 %) з  $R_f=0,32$ .

**Методика.2.** До розчину 0,45 г (0,002 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (1) в 50 мл ацетону при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні додавали розчин 0,54 г (0,002 моль) натрієвої солі 4-ацетиламінобензолтіосульфокислоти в 2,5 мл води. Реакційну масу витримували в цих умовах протягом 1 години, після цього фільтрували. З фільтрату відганяли розчинник в вакуумі. Отриману суміш продуктів розділяли фракційною кристалізацією з метанолу. Вихід продукту (3в) 0,41 г (45 %), а продукту (4в) 0,12г 22,5 %.

Сполуки (3а, б, г-и) одержували за аналогічними методикам згідно з умовами реакції, поданими в табл. 5.

Таблиця 5

**Синтез монопохідних 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону**

№ Сполуки	Реагенти		Розчинник		Т, $^\circ\text{C}$	Час, хв.	Вихід, г (%)
	$\text{R}^1\text{SO}_2\text{SM}$ , г (моль)	2,3-дихлор-1,4- нафтохінон, г (моль)	ацетон, мл	вода, мл			
<b>3а</b>	0,39 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-10	40	0,39 (54)
<b>3б</b>	0,42 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-15	0	0,34 (45)
<b>3г</b>	0,54 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-15	60	0,46 (52)
<b>3д</b>	0,49 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-15	20	0,17 (21)
<b>3е</b>	0,49 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	56	1200	0,44 (53)
<b>3є</b>	0,65 (0,002)	0,45 (0,002)	50	20	20	1200	0,40 (42)
<b>3ж</b>	0,38 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-15	30	0,37 (54)
<b>3з</b>	0,38 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-15	30	0,14 (22)
<b>3и</b>	0,30 (0,002)	0,45 (0,002)	50	2,5	-15	30	0,19 (32)

**Висновки.** 1. Показано, що 1,4-нафтохінонові S-естери тіосульфокислот можна синтезувати заміщенням хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні. 2. Запропоновано оптимальні умови взаємодії солей тіосульфокислот з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном, які запобігають конкуруючій реакції взаємодії нафтохінонових естерів тіосульфокислот з вихідними солями тіосульфокислот. 3. Обчислено критерії лікоподібності синтезованих тіосульфоестерів і прогнозований скринінг їх біологічної активності з використанням програми PASS та вибрано пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень.

1. Пат. 2 573 077 Франція, МКИ С 07D 235/28; А 61 К 31/47. Nouveaux derives thiosulfonates, leur procede de preparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant / Seville Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri. – № 8417286; Заяв. 13.11.84; Опубл. 16.05.86 // РЖХ. 90138П.  
2. Лубенець В. І. Тіосульфонати: синтез і властивості / Лубенець В.І. // Укр. хім. журн. – 2003. –

T. 69, № 3. – С. 109–117. 3. *Synthesis and Biological Evaluation of Naphthalene-1,4-dione Derivatives as Potent Antimycobacterial Agents/ A. Mital, V. S. Negi and U. Ramachandran // Medicinal Chemistry, 2008, 4, 492–497.* 4. Мельников Н. Н. Пестециды. – М., 1987. 5. Колесников В. Т. Исследование в области 1,4-нафтохинона. II. Некоторые тио- и дитиопроизводные 1,4-нафтохинона / Колесников В. Т., Болдырев Б. Г. // Журн. орг. химии. – 1968. – С. 267–271. 6. Brass K. Darstellung von sowie von sulfinsauren salzen organischer basen Uber polymerizationen und polymerisationskatalysatoren) / Brass K., Kohler L. // Ber. – 1922. – V. 55. – № 4. – P. 2543. 7. Синтез нових тиолсульфонатів, що містять 1,4-нафтохіноновий фрагмент / Колесников В. Т., Маринцова Н. Г., Картофліцька А. П. // Вісник Державного університету “Львівська політехніка”. Вид-во Держ. ун-ту “Львівська політехніка”. – 1995. – № 285. – С. 52–54. 8. Синтез дитиокарбамат-1,4-нафтохинонов / Чернилевская Г. С., Стадницкая Н. С., Лубенец В. И., Новиков В. П. // ЖОрХ. – 1997. – Т. 33, № 12. – С. 778–779. 9. О взаимодействии 4-ацетиламинобензолтиосульфоната натрия с 2,3-дихлорхиноксалином / Чура М. Б., Лубенец В. И., Гой О. В., Новиков В. П. // ХГС. – 2002. – № 11. – С. 1614–1615. 10. Кубиньи Г. В. В поисках соединений лидеров для создания лекарств / Г. Кубиньи // Рос. хим. журн. – 2006. – № 2. – С. 5–17. 11. Virtual screening in drug discovery / Ed. J. Alvarez, B. Shoichet. – NY.: Taylor & Francis Group, LLC, 2005. – 460 p. 12. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Delivery Rev. – 1997. – Vol. 23. – P. 4–25. 13. Використання drug-like характеристик у пошуку нових біологічно активних сполук з ряду 2-меркаптоарила(гетерил)-крилових кислот та споріднених гетероциклічних систем Д. В. Камінський, І. В. Драпак Б. С. Зіменковський, Д. В. Хилук, Р. Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 1, 2. – С. 182–189. 14. Molinspiration Cheminformatics: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. 15. Orechovich V. N. Institute of Biomedical Chemistry. PASS: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>. 16. Виртуальный скрининг биологически активных веществ на основе системы PASS / Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Поройков В. В. / Сборник тезисов участников выступлений деловой программы X Московского международного салона инноваций и инвестиций, г. Москва, Гостинный двор, 7-10 сентября 2010 года, с. 108–109. 17. Поройков В. В. Зарубежные электронные информационные ресурсы по лекарственным препаратам для профессионалов в области здравоохранения / В. В. Поройков // Компьютерные технологии в медицине. – 1998. – № 1. – С. 87–93. 18. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747–748.