

Ю. І. Шах, А. І. Кархут, Х. Б. Болібрux, С. В. Половкович
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

РЕГІОСЕЛЕКТИВНІСТЬ РЕАКЦІЇ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ МІЖ 5-ЗАМІЩЕНИМИ 1,4-НАФТОХІНОНАМИ ТА АМІНОТІОТРІАЗОЛАМИ

© Шах Ю. І., Кархут А. І., Болібрux Х. Б., Половкович С. В., 2015

Проведено реакції нуклеофільного заміщення між 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонами та 4-аміно-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолами у ролі бінуклеофілів. Встановлено, що в протонних розчинниках реакція проходить за S-нуклеофільним центром, а в середовищі апротонних розчинників одержано N-заміщені продукти. Досліджено вплив електронодонорного та електроноакцепторного замісника у 5-му положенні 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону на регіоселективність перебігу реакції нуклеофільного заміщення.

Ключові слова: 5-R-1,4-нафтохінони, амінотіотріазоли, нуклеофіли, регіоселективність.

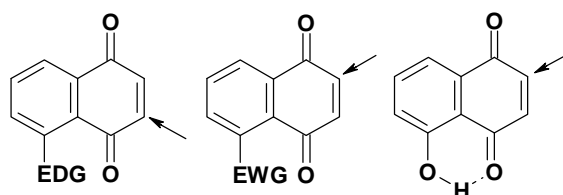
A nucleophilic substitution reactions between 5-R-2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone and 4-amino-5-heteryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, that play the role of binucleophiles were carried out. It was established that in proton solvent the reaction passes through S-nucleophilic center, and in medium of aprotic solvents N-substituted products were obtained. The influence of electron donating and electron withdrawing substituent in the 5th position of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone in regioselectivity of the reaction of nucleophilic substitution was investigated.

Key words: 5-R-1,4-naphthoquinone, aminothiotriazoles, nucleophiles, regioselectivity.

Постановка проблеми. За останні десятиліття мікроорганізми, що спричиняють бактеріальні та вірусні інфекції, стають все стійкішими до ліків. З цієї причини в науковому світі виникла надзвичайно висока потреба в синтезі нових біологічно активних сполук, які можна використати для лікування цих інфекцій. Тіотріазольне ядро є частиною різних терапевтичних агентів, які показали антимікробну активність. Конденсація такого гетероциклу з різними фармакоформними фрагментами, зокрема 1,4-хіноїдним, дає можливість конструювати тіадіазинові системи, які можуть мати потенційну протимікробну, протипухлинну та протизапальну активності [1–6]. Так, похідні тіотріазолів є цінними для побудови гетероциклічних систем. Оскільки молекула тіотріазолу є бінуклеофілом та має кілька реакційноздатних центрів, то, підбираючи умови реакції, дає можливість синтезувати різноманітні потенційно біологічно активні гетеропохідні.

Мета роботи. Синтез нових поліциклічних сполук зі спрямованою біологічною дією на основі похідних 1,4-хінонів та N,S-бінуклеофілів з тріазольним кільцем.

Виклад основного матеріалу. Природа та розміщення замісника у хінонах має сильний спрямовуючий ефект в реакції. Так, встановлено, що у реакції Дільса–Альдера велика відмінність продуктів та регіоселективність циклізації спостерігається у випадку введення замісника в ароматичне ядро нафтохіноїдної системи. Присутність електронодонорного замісника у 5-му положенні 1,4-нафтохінону спрямовує атаку нуклеофільного центра відповідного дієну в 3-тє положення 1,4-нафтохінону завдяки створенню часткового позитивного заряду, а наявність електроноакцепторного – у 2-ге положення 1,4-нафтохінону (схема 1).

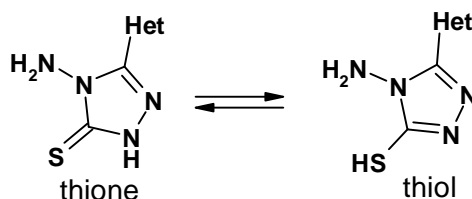


Виняток становить гідроксигрупа, яка завдяки утворенню водневого зв'язку з атомом кисню карбонільної групи в 4-му положенні 1,4-нафтохінону скеровує перебіг реакції як електроноакцепторні замісники [7,8].

Нами було використано цю властивість для дослідження реакції нуклеофільного заміщення між 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонами та гетериламініотріазолами. Як нафтохінони з замісником у 5-му положенні, а саме з електронодонорним було використано 5-аміно-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон (1) та 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон (2), а з електроно-акцепторним – 5-нітро-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон (3).

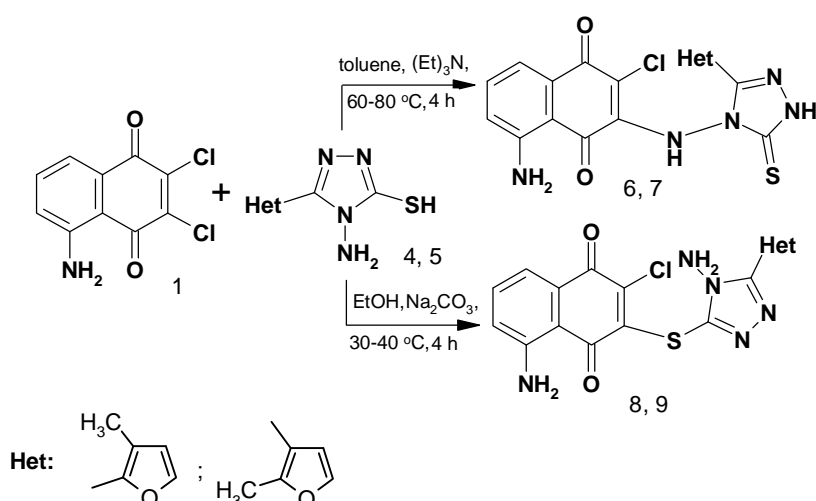
Сполука 4-аміно-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол є бінуклеофілом. Завдяки присутності у її молекулі тіон-тіольної таутомерії активацію S-нуклеофільного центру можна провести зміщенням таутомерної рівноваги. Так, у нейтральних розчинниках переважає тіонна форма, а в протонних – тіольна таутомерна форма бінуклеофілу (схема 2).

Схема 2



Взаємодія 5-аміно-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з гетериламініотріазолами проходила за двома механізмами (схема 3). В апротонному розчиннику в результаті бімолекулярного нуклеофільного заміщення атома Хлору в С3 положенні утворилися N-заміщені продукти. В лужному спиртовому середовищі результатом мономолекулярного нуклеофільного заміщення були виключно продукти S-заміщення.

Схема 3

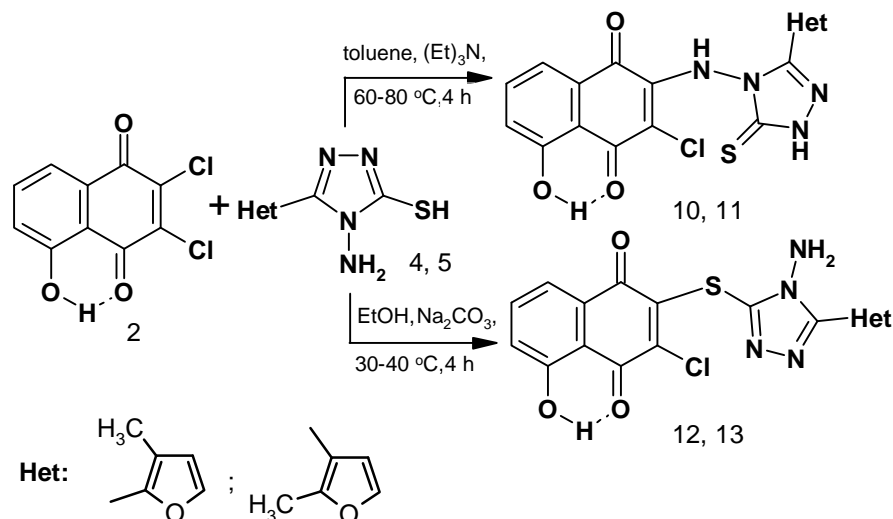


На ІЧ-спектрах сполук 6–9 характерними є дві смуги поглинання первинної аміногрупи в області $3290\text{--}3430\text{ см}^{-1}$ та двох вторинних аміногруп в діапазоні $3205\text{--}3210$ та $3085\text{--}3090\text{ см}^{-1}$. На ПМР-спектрах сполук 8,9 присутні сигнали аміногруп у 5-му положенні нафтохінону та тріазольного кільця, що виражаються синглетами при 8,81 і 7,05 м.ч. відповідно. Виходи сполук 6,7

становили 71 % та 69 %, а сполук 8,9 – 67 % та 65 % відповідно, інші продукти були виділені в мінорних кількостях.

За аналогічним механізмом проходила взаємодія 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (схема 4). Проте, аналізуючи продукти реакції, було встановлено, що синтез проходить регіоселективно з утворенням сполук нуклеофільного заміщення за С2 атомом вуглецю. Таку аномальну спрямованість нуклеофільної атаки можна пояснити перерозподілом електронної густини за рахунок утворення водневого зв'язку між Гідрогеном ОН-групи та атомом Кисню карбонільної групи у 4 положенні.

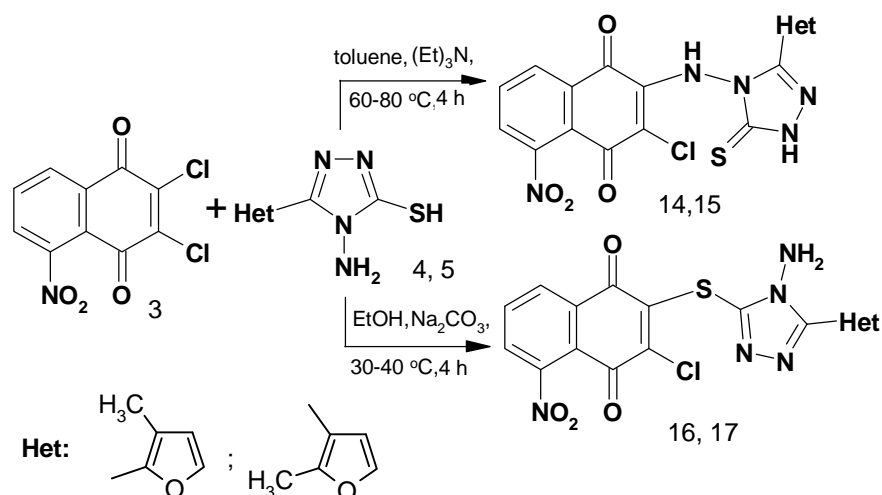
Схема 4



Так, на ІЧ-спектрах сполук 10–13 характерними є сигнали поглинання гідроксигрупи, що прописуються характерними розширеними смугами в області $3505\text{--}3510\text{ cm}^{-1}$ та двох вторинних аміногруп в області $3205\text{--}3210$ та $3090\text{--}3095\text{ cm}^{-1}$. А на ПМР-спектрах сполук 12,13 присутні сигнали гідроксигрупи у 5-му положенні нафтохінону та аміногрупи тріазольного кільця, що виражаються синглетами при 10,50 і 8,16 м.ч. відповідно. Вихід N-заміщених продуктів 10,11 становив 68 % та 69 %, а S-заміщених сполук 12,13 – 65 % та 70 % відповідно, решта продуктів становили незначну кількість.

Реакція 5-нітро-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з гетериламінотіотріазолами підпорядковувалась вищеописаним правилам орієнтування для електроноакцепторних замісників, в результаті чого формувались N-, та S-заміщені продукти по атому Хлору біля С3 атома Карбону (схема 5).

Схема 5



В ІЧ-спектрах сполук 2.14-2.17 характерними є смуги поглинання C=O груп хіноїдного фрагмента при $1700\text{--}1745$ та $1670\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$, C=S групи в області $1445\text{--}1465\text{ cm}^{-1}$ та аміногрупи в

діапазоні 3205–3220 cm^{-1} . Вихід N-заміщених похідних 14,15 становив 67 % та 61 %, S-заміщених похідних 16,17 – 65 % та 67 % відповідно, інші продукти в мінорних кількостях досліджені не були.

Експериментальна частина. Спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі “Varian VXR” (300 МГц) (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням).

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за реакцією та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254”. При визначенні температури топлення сполук поправки на виступаючий стовпчик ртуті не робили.

Методики одержання. 5-аміно-2-хлоро-3-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл] аміно] нафтален-1,4-діон (6)

До 0.59 г (0.0026 моль) 5-аміно-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1** в 10 мл толуолу було додано 0.51 г (0.0026 моль) **4** в присутності триетиламіну. Реакційну масу нагрівали і витримували при 80 °С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Осад відфільтровували і перекристалізували.

Вихід 71 %, $\text{mp}=173$ °С. IR (KBr), cm^{-1} : 3420 (NH_2), 3210, 3090 (NH), 1730, 1690 (C=O), 1455 (C=S), 710 (C-Cl). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,81 (s, 1H, NH_2); 8,43 (s, 1H, NH); 7,70 (d, $J=2,45$ Hz, 1H, CH); 7,66 (dd, $J=7,52$ Hz, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 7,52 (t, $J=7,87$, 7,52 Hz, 1H, CH-arom.); 7,38 (dd, $J=7,87$, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 6,78 (d, $J=2,45$ Hz, 1H, CH); 2,32 (s, 3H, CH_3). Calcd for ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Found, %: C=50.83, H=2.99, Cl=8.84, N=17.41, S=8.00.

За аналогічною методикою були одержані:

5-аміно-2-хлоро-3-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл] аміно] нафтален-1,4-діон (7)

Вихід 69 %, $\text{mp}=150$ °С. IR (KBr), cm^{-1} : 3430 (NH_2), 3205, 3085 (NH), 1735, 1685 (C=O), 1460 (C=S), 705 (C-Cl). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,81 (s, 1H, NH_2); 8,43 (s, 1H, NH); 7,66 (dd, $J=7,52$ Hz, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 7,63 (d, $J=1,89$ Hz, 1H, CH); 7,52 (t, $J=7,87$, 7,52 Hz, 1H, CH-arom.); 7,38 (dd, $J=7,87$ Hz, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 6,80 (d, $J=1,89$ Hz, 1H, CH); 2,19 (s, 3H, CH_3). Calcd for ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Found, %: C=50.82, H=3.00, Cl=8.84, N=17.41, S=7.98.

3-хлоро-5-гідрокси-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл] аміно] нафтален-1,4-діон (10)

Вихід 68 %, $\text{mp}=195$ °С. IR (KBr), cm^{-1} : 3510 (OH), 3205, 3095 (NH), 1735, 1675 (C=O), 1455 (C=S), 725 (C-Cl). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 10,50 (s, 1H, OH); 8,81 (s, 1H, NH); 8,43 (s, 1H, NH); 7,84 (t, $J=7,13$, 7,71 Hz, 1H, CH-arom.); 7,71 (d, $J=2,45$ Hz, 1H, CH); 7,46 (dd, $J=7,13$ Hz, 2,07 Hz, 1H, CH-arom.); 7,22 (dd, $J=7,71$ Hz, 2,07 Hz, 1H, CH-arom.); 6,78 (d, $J=2,45$ Hz, 1H, CH); 2,32 (s, 3H, CH_3). Calcd for ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Found, %: C=50.70, H=2.77, Cl=8.79, N=13.91, S=7.95.

3-хлоро-5-гідрокси-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл] аміно] нафтален-1,4-діон (11)

Вихід 69 %, $\text{mp}=152$ °С. IR (KBr), cm^{-1} : 3505 (OH), 3210, 3090 (NH), 1730, 1690 (C=O), 1450 (C=S), 705 (C-Cl). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 10,50 (s, 1H, OH); 8,81 (s, 1H, NH); 8,43 (s, 1H, NH); 7,84 (t, $J=7,13$, 7,71 Hz, 1H, CH-arom.); 7,62 (d, $J=1,89$ Hz, 1H, CH); 7,46 (dd, $J=7,13$ Hz, 2,07 Hz, 1H, CH-arom.); 7,22 (dd, $J=7,71$ Hz, 2,07 Hz, 1H, CH-arom.); 6,81 (d, $J=1,89$ Hz, 1H, CH); 2,19 (s, 3H, CH_3). Calcd for ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Found, %: C=50.70, H=2.76, Cl=8.79, N=13.90, S=7.97.

3-хлоро-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл] аміно]-5-нітронафтален-1,4-діон (14)

Вихід 67 %, $\text{mp}=172$ °С. IR (KBr), cm^{-1} : 3225, 3085 (NH), 1745, 1690 (C=O), 1445 (C=S), 720 (C-Cl). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 9,46 (s, 1H, NH); 8,81 (s, 1H, NH); 8,17 (dd, $J=7,50$

Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 7,77 (dd, J=7,52 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 7,70 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,52 (t, J=7,52, 7,50 Hz, 1H, CH-arom.); 6,78 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 2,32 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Found, %: C=47.30, H=2.32, Cl=8.19, N=16.21, S=7.45.

3-хлоро-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл] аміно]-5-нітронафтален-1,4-діон (15)

Вихід 61 %, mp=155 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3210, 3090 (NH), 1710, 1670 (C=O), 1465 (C=S), 725 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,76 (s, 1H, NH); 8,81 (s, 1H, NH); 8,17 (dd, J=7,50 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 7,77 (dd, J=7,52 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 7,62 (d, J=1,89 Hz, 1H, CH); 7,52 (t, J=7,52, 7,50 Hz, 1H, CH-arom.); 6,80 (d, J=1,89 Hz, 1H, CH); 2,19 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Found, %: C=47.32, H=2.34, Cl=8.21, N=16.23, S=7.44.

5-аміно-3-[[4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл] сульфаніл]-2-хлоронафтален-1,4-діон (8)

До 0.59 г (0.0026 моль) **1** в 10 мл етанолу додавали 0.51 г (0.0026 моль) **5** і каталітичну кількість карбонату натрію. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 40 °C протягом 2 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Осад відфільтровували і перекристалізували.

Вихід 67 %, mp=183 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3210, 3090 (NH₂), 1720, 1680 (C=O), 720 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,81 (s, 1H, NH₂); 7,69 (dd, J=7,52 Hz, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 7,51 (t, J=7,87, 7,52 Hz, 1H, CH-arom.); 7,50 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,26 (dd, J=7,87, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 7,17 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,05 (s, 1H, NH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₂ClN₅O₃S), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Found, %: C=50.83, H=2.99, Cl=8.83, N=17.42, S=8.00.

За аналогічною методикою були одержані:

5-аміно-3-[[4-аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл] сульфаніл]-2-хлоронафтален-1,4-діон (9)

Вихід 65 %, mp=202 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3215, 3095 (NH₂), 1740, 1680 (C=O), 730 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,81 (s, 1H, NH₂); 7,69 (dd, J=7,52 Hz, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 7,51 (t, J=7,87, 7,52 Hz, 1H, CH-arom.); 7,50 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,26 (dd, J=7,87, 1,37 Hz, 1H, CH-arom.); 7,17 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,05 (s, 1H, NH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₂ClN₅O₃S), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Found, %: C=50.82, H=3.00, Cl=8.82, N=17.44, S=7.99.

2-[[4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл] сульфаніл]-3-хлоро-5-гідроксинафтален-1,4-діон (12)

Вихід 65 %, mp=184 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3495 (OH), 3310 (NH₂), 1715, 1670 (C=O), 715 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,50 (s, 1H, OH); 8,16 (s, 2H, NH₂); 7,75 (m, 1H, CH-arom.); 7,72 (t, J=7,13, 7,71 Hz, 1H, CH-arom.); 7,50 (d, J=2,14 Hz, 1H, CH); 7,21 (dd, J=7,71 Hz, 2,07 Hz, 1H, CH-arom.); 7,17 (d, J=2,14 Hz, 1H, CH); 2,34 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₁ClN₄O₄S), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Found, %: C=50.69, H=2.77, Cl=8.81, N=13.92, S=7.95.

2-[[4-аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл] сульфаніл]-3-хлоро-5-гідроксинафтален-1,4-діон (13)

Вихід 70 %, mp=198 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3500 (OH), 3220 (NH₂), 1735, 1695 (C=O), 705 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,50 (s, 1H, OH); 8,16 (s, 2H, NH₂); 7,79 (d, J=1,50 Hz, 1H, CH); 7,75 (m, 1H, CH-arom.); 7,72 (t, J=7,13, 7,71 Hz, 1H, CH-arom.); 7,21 (dd, J=7,71 Hz, 2,07 Hz, 1H, CH-arom.); 6,70 (d, J=1,50 Hz, 1H, CH); 2,23 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₁ClN₄O₄S), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Found, %: C=50.68, H=2.74, Cl=8.80, N=13.92, S=7.96.

2-[[4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл] сульфаніл]-3-хлоро-5-нітронафтален-1,4-діон (16)

Вихід 65 %, mp=178 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3205 (NH₂), 1700, 1675 (C=O), 710 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,37 (dd, J=7,52 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 8,13 (dd, J=7,50 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 7,57 (t, J=7,52, 7,50 Hz, 1H, CH-arom.); 7,51 (d, J=2,14 Hz, 1H, CH); 7,17 (d, J=2,14

Hz, 1H, CH); 6,24 (s, 2H, NH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Found, %: C=47.30, H=2.31, Cl=8.20, N=16.20, S=7.42.

2-[[4-аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл] сульфаніл]-3-хлоро-5-нітронафталене-1,4-діон (17)

Вихід 67 %, mp=189 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3220 (NH₂), 1725, 1685 (C=O), 715 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,37 (dd, J=7,52 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 8,13 (dd, J=7,50 Hz, 1,40 Hz, 1H, CH-arom.); 7,79 (d, J=1,50 Hz, 1H, CH); 7,57 (t, J=7,52, 7,50 Hz, 1H, CH-arom.); 6,70 (d, J=1,50 Hz, 1H, CH); 6,24 (s, 2H, NH₂); 2,23 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Found, %: C=47.31, H=2.32, Cl=8.21, N=16.20, S=7.44.

Висновки. Описано основні шляхи синтезу потенційно біологічно активних сполук на основі 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонів. Проведено реакції нуклеофільного заміщення між 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонами та 4-аміно-5-гетерил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолами. Встановлено вплив природи замісника у 5-му положенні молекули 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону на регіоселективність перебігу реакцій нуклеофільного заміщення.

1. A. Husain, M. A. Naseer, M. Sarafroz // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* – 2009. – Vol. 66. – P. 135–140. 2. S. Schenone, C. Brullo, O. Bruno, F. Bondavalli, A. Ranise, W. Filippelli, B. Rinaldi, A. Capuano, G. Falcone, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 1698-1705. 3. H. N. Dogan, A. Duran, S. Rollas, G. Sener, M. K. Uysal, D. Gülen, *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 2893-2898. 4. M. Kritsanida, A. Mouroutsou, P. Marakos, N. Pouli, S. Papakonstantinou-Garoufalias, C. Pannecouque, M. Witvrouw, E. De Clercq, *Il Farmaco* 57 (2002) 253–257. 5. B. S. Holla, K. N. Poojary, B. S. Rao, M. K. Shivananda, *Eur. J. Med. Chem.* 37 (2002) 51–517. 6. B. Kalluraya, S. Sreenivasa, *Il Farmaco* 53 (1998) 399–404. 7. F. Russo, G. Romeo, N. A. Santagati, A. Caruso, V. Cutuli, D. Amore, *Eur. J. Med. Chem.* 29 (1994) 569–578. 8. F. Russo, M. Santagati, *Farmaco Ed. Sci.* 31 (1976) 41–48.