

ТЕХНОЛОГІЯ БРОДІННЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ

УДК 547-304.9-32-304.2

Ю. А. Думанська, О. І. Маршалок*, І. І. Щекун, Ю. І. Шах, А. В. Кудрінецька,
Х. Б. Болібрux, А. І. Кархут, С. В. Половкович, В. В. Огурцов*, В. П. Новіков

Національний університет «Львівська політехніка»,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

*Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького,
кафедра загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ПОХІДНИХ 5-R-1,4-НАФТОХІНОНУ З 2,3-ДИМЕТИЛБУТАДІЄНОМ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЇ МЕТОДОМ 2D-QSAR АНАЛІЗУ

© Думанська Ю. А., Маршалок О. І., Щекун І.І., Шах Ю. І., Кудрінецька А. В.,
Болібрux Х. Б., Кархут А. І., Половкович С. В., Огурцов В. В., Новіков В. П., 2014

Реакцією Дільса-Альдера між 5-заміщеними похідними 1,4-нафтохінону та 2,3-диметилбутадієном синтезовано нові сполуки 9,10-антрацендіону. Визначена імовірність прояву біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS.

Ключові слова: 5-R-1,4-нафтохінони, реакція Дільса-Альдера, біологічна активність.

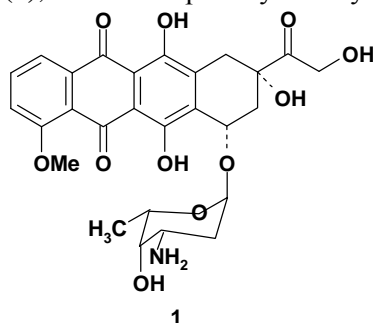
By Diels-Alder reaction between 5-substituted derivatives of 1,4-naphthoquinone and 2,3-dimethylbutadiene new derivatives of 9,10-anthracenedione were synthesized. The opportunity of displaying biological activity of the synthesized compounds was established by using computer software PASS.

Key words: 5-R-1,4-naphthoquinones, Diels-Alder reaction, biological activity.

Актуальність роботи. Одним з класів органічних сполук, що проявляють широкий спектр біологічної активності, являються похідні хіноїдних сполук. Серед лікарських засобів відомими є Мепрон (антипротозойна активність), Мітоміцин (протиухлинна активність), Мітоксантрон (антинеопластична активність), Доксорубіцин, Даунорубіцин (цитостатична активність) та інші.

Науково-дослідну роботу з пошуку, синтезу та вивчення властивостей 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та їх похідних здійснюють вже більше ніж півстоліття, і вона підтверджена численними працями науковців [1–8].

Серед вже відомих лікарських речовин 5-заміщений 1,4-нафтохінон становить основу молекули антибіотика адріаміцину (**1**), який має протиухлинну активність [4].

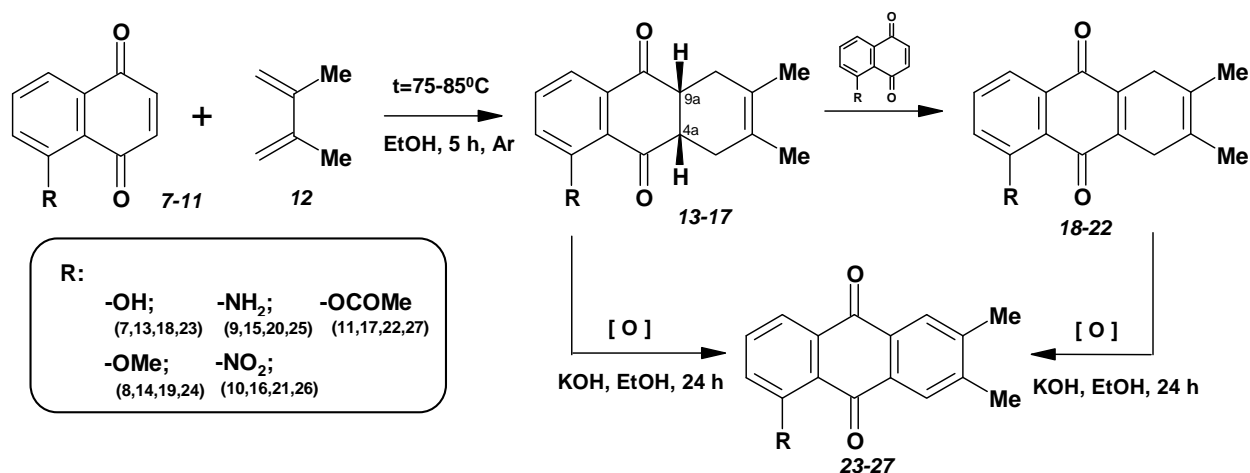


Chemical structures of compounds 2, 3, 4, 5, and 6 are shown. Compound 2 is 2-amino-1,4-naphthoquinone-3,6-diol. Compound 3 is 2-(cyclopropylamino)-1,4-naphthoquinone-3,6-diol. Compound 4 is 2,6-bis(cyclopropylamino)-1,4-naphthoquinone-3,6-diol. Compound 5 is 2-(cyclopropylamino)-4-(hydroxymethyl)-1,4-naphthoquinone-3,6-diol. Compound 6 is 2-(cyclopropylamino)-4-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-indolizino[1,2-b]naphthoquinone-3,6-diol.

Отже, у плануванні синтезу нових біологічно активних сполук вирішальним та ключовим може слугувати вдале поєднання фармакофорних фрагментів та функціональних груп, які безпосередньо впливають на такі параметри молекули, як розчинність, токсичність, зв'язування з біологічною мішенню тощо.

З метою прогнозування біологічної активності створена комбінаторна бібліотека похідних 1,4-хінонів, що дає можливість підібрати біологічні мішені шляхом 2D-QSAR ліганд-спрямованого віртуального скринінгу за допомогою програми PASS [22-25].

Схема 1



Таблиця 1

Список біологічних активностей, спрогнозований за програмою PASS

№	Pa	Pi	ACTIVITIES
1	2	3	4
16	0,929	0,006	CYP2C12 substrate
	0,874	0,010	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,848	0,011	CYP2J substrate
	0,734	0,020	Antineoplastic
17	0,883	0,016	CYP2C12 substrate
	0,815	0,013	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,824	0,025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,824	0,027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,752	0,034	CYP2J substrate
	0,716	0,023	Antineoplastic
18	0,842	0,026	CYP2C12 substrate
	0,811	0,018	CYP2J substrate
	0,777	0,023	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,737	0,011	Oxidoreductase inhibitor
	0,744	0,019	Antineoplastic
	0,743	0,053	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
19	0,788	0,007	CYP2B substrate
	0,801	0,021	CYP2J substrate
	0,726	0,007	CYP1A1 substrate
	0,738	0,020	Antineoplastic
	0,737	0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,719	0,062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,703	0,057	CYP2C12 substrate
20	0,856	0,015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,781	0,026	CYP2J substrate
	0,759	0,008	CYP2B substrate
	0,741	0,006	CYP1A1 substrate
	0,709	0,052	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
21	0,926	0,007	CYP2C12 substrate
	0,896	0,012	Membrane integrity agonist
	0,886	0,008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,871	0,015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor

1	2	3	4
	0,838	0,006	NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0,834	0,003	Histidine kinase inhibitor
	0,840	0,012	CYP2J substrate
	0,819	0,021	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,778	0,014	Membrane permeability inhibitor
	0,766	0,005	UGT1A9 substrate
	0,775	0,015	Antineoplastic
22	0,876	0,017	CYP2C12 substrate
	0,841	0,019	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,813	0,014	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,759	0,017	Antineoplastic
23	0,832	0,028	CYP2C12 substrate
	0,803	0,020	CYP2J substrate
	0,780	0,014	Antineoplastic
24	0,792	0,023	CYP2J substrate
	0,777	0,015	Antineoplastic
	0,746	0,052	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
25	0,870	0,011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,772	0,028	CYP2J substrate

Згідно з результатами *in silico* прогнозування біологічної активності за програмою PASS деяких синтезованих речовин можна зробити висновок, що загальною, практично для всіх сполук (за винятком **18**, **22**), є потенційна антинеопластична активність, яка імовірно реалізується інгібуючою дією на ряд ферментів (Ubiquinol-cytochrome-c reductase, Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor), Aspulvinone dimethylallyltransferase, Oxidoreductase, Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+), NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase, Histidine kinase, Membrane permeability) та зв'язуванням з субстратами (CYP2C12, CYP2J, CYP2B, CYP1A1, UGT1A9).

Отже, визначена імовірність прояву антинеопластичної активності, вказує на доцільність вивчення та проведення модифікації синтезованих сполук з метою підвищення біологічної дії.

Експериментальна частина. Спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі “Varian VXR” (300 MHz) (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. Контролювали перебіг реакції та індивідуальність речовин методом ТІХ на пластинках «Silufol UV-254”. Під час визначення температури плавлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася.

Методики одержання.

(4aS,9aR)-5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (13)

До 0,68 г (0,0039 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону (**7**) розчиненого в 10 мл етанолу додавали 0,32 г (0,0039 моль) 2,3-диметилбутадієну (**12**). Реакційну масу нагрівали протягом 5 год при 75–85 °С і перемішували зі зворотним холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10–12 год. Продукт у формі білих кристалів відфільтровували і промивали етанолом, сушили [26].

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1720, 1680 (C=O), 1230 (OH). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,63 (t, J=7,80; 7,71 Hz, 1H, CH-аром.); 7,56 (m, 1H, CH-аром.); 7,17 (dd, J=7,71; 1,44 Hz, 1H, CH-аром.); 3,36 (m, 1H, CH); 3,26 (m, 1H, CH); 2,21 (m, 4H, 2CH₂); 1,65 (s, 6H, 2CH₃). Вихід 81 %, $T_{\text{пл}}$ – 192–193 °С. Обчислено C₁₆H₁₆O₃, %: C=74.98, H=6.29. Знайдено C₁₆H₁₆O₃, %: C=75.15, H=6.41.

За аналогічною методикою були одержані:

(4a*S*,9a*R*)-5-Метокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (14)

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 2830 (OCH_3), 1720, 1680 (C=O). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,69 (m, 1H, CH-аром.); 7,64 (t, $J=8,14$; 7,80 Hz, 1H, CH-аром.); 7,40 (dd, $J=8,14$; 1,44 Hz, 1H, CH-аром.); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 3,37 (m, 1H, CH); 3,29 (m, 1H, CH); 2,21 (m, 4H, 2CH_2); 1,65 (s, 6H, 2CH_3). Вихід 82 %, $T_{\text{пл.}}$ – 200-201 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$, %: C=75.53, H=6.71. Знайдено $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$, %: C=75.35, H=6.40.

(4a*S*,9a*R*)-5-Аміно-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (15)

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 3210, 3400 (NH_2), 1700, 1690 (C=O). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,87 (s, 2H, NH_2); 7,52 (m, 1H, CH-аром.); 7,47 (t, $J=7,87$; 7,73 Hz, 1H, CH-аром.); 6,96 (dd, $J=7,87$; 1,60 Hz, 1H, CH-аром.); 3,32 (m, 1H, CH); 3,04 (m, 1H, CH); 2,22 (m, 4H, 2CH_2); 1,65 (s, 6H, 2CH_3). Вихід 85 %, $T_{\text{пл.}}$ – 197-198 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, %: C=75.27, H=6.71, N=5.49. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, %: C=75.14, H=6.39, N=5.36.

(4a*S*,9a*R*)-2,3-Диметил-5-нітро-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (16)

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 1705, 1685 (C=O), 1490 (NO_2). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,16 (dd, $J=7,50$; 2,00 Hz, 1H, CH-аром.); 8,02 (m, 1H, CH-аром.); 7,47 (t, $J=7,50$; 7,73 Hz, 1H, CH-аром.); 3,38 (m, 1H, CH); 3,33 (m, 1H, CH); 2,27 (m, 4H, 2CH_2); 1,65 (s, 6H, 2CH_3). Вихід 74 %, $T_{\text{пл.}}$ – 219-220 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, %: C=67.36, H=5.30, N=4.91. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, %: C=67.16, H=5.19, N=4.75.

(8a*S*,10a*R*)-6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,8a,9,10,10a-гексагідроантрацен-1-іл ацетат (17)

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 1710, 1685 (C=O), 1370 (OCOCH_3). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,75 (m, 1H, CH-аром.); 7,71 (t, $J=7,90$; 7,80 Hz, 1H, CH-аром.); 7,53 (dd, $J=7,90$; 1,44 Hz, 1H, CH-аром.); 3,40 (m, 1H, CH); 3,08 (m, 1H, CH); 2,44 (s, 3H, COCH_3); 2,25 (m, 4H, 2CH_2); 1,65 (s, 6H, 2CH_3). Вихід 80 %, $T_{\text{пл.}}$ – 210-211 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$, %: C=72.47, H=6.08. Знайдено $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$, %: C=72.35, H=6.38.

5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (18)

До 0,99 г (0,0039 моль) (4a*S*,9a*R*)-5-гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діону (13) розчиненого в 10 мл етанолу додавали 0.68 г (0,0039 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону. Реакційну масу нагрівали протягом години при перемішуванні зі зворотнім холодильником. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт у формі білих кристалів відфільтровували і промивали етанолом, сушили.

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 1730, 1690 (C=O), 1240 (OH). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,75 (dd, $J=7,13$; 2,07 Hz, 1H, CH-аром.); 7,64 (t, $J=7,13$; 7,71 Hz, 1H, CH-аром.); 7,19 (dd, $J=7,71$; 2,07 Hz, 1H, CH-аром.); 3,30 (m, 2H, CH_2); 3,22 (m, 2H, CH_2); 1,56 (m, 6H, 2CH_3). Вихід 85 %, $T_{\text{пл.}}$ – 242-243 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$, %: C=75.57, H=5.55. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$, %: C=75.34, H=5.18.

За аналогічною методикою були одержані:

5-Метокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (19)

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 2840 (OCH_3), 1710, 1680 (C=O). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,82 (dd, $J=7,13$; 1,36 Hz, 1H, CH-аром.); 7,72 (t, $J=7,13$; 8,14 Hz, 1H, CH-аром.); 7,43 (dd, $J=8,14$; 1,36 Hz, 1H, CH-аром.); 3,98 (s, 3H, OCH_3); 3,28 (m, 2H, CH_2); 3,24 (m, 2H, CH_2); 1,56 (s, 6H, 2CH_3). Вихід 82 %, $T_{\text{пл.}}$ – 248-249 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$, %: C=76.10, H=6.01. Знайдено $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$, %: C=76.21, H=6.22.

5-Аміно-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (20)

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 3200, 3410 (NH_2), 1700, 1680 (C=O). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,87 (s, 2H, NH_2); 7,66 (dd, $J=7,52$; 1,37 Hz, 1H, CH-аром.); 7,50 (t, $J=7,52$; 7,87 Hz, 1H, CH-аром.); 7,18 (dd, $J=7,87$; 1,37 Hz, 1H, CH-аром.); 3,32 (m, 2H, CH_2); 3,11 (m, 2H, CH_2); 1,56 (s, 6H, 2CH_3). Вихід 83 %, $T_{\text{пл.}}$ – 247-248 $^{\circ}\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, %: C=75.87, H=5.97, N=5.53. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, %: C=75.70, H=6.09, N=5.43.

2,3-Диметил-5-нітро-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (21)

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1720, 1690 (C=O), 1500 (NO_2). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,26 (dd, $J=7,50$; 1,40 Hz, 1H, CH-аром.); 8,19 (dd, $J=7,50$; 1,40 Hz, 1H, CH-аром.); 7,44 (t, $J=7,52$; 7,50 Hz, 1H, CH-аром.); 3,47 (m, 2H, CH_2); 3,28 (m, 2H, CH_2); 1,56 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 80 %, $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$, %: C=67.84, H=4.63, N=4.94. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$, %: C=67.75, H=4.73, N=4.85.

6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,9,10-тетрагідроантрацен-1-іл ацетат (22)

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1720, 1680 (C=O), 1380 (OCOCH_3). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,92 (t, $J=7,13$; 7,90 Hz, 1H, CH-аром.); 7,84 (dd, $J=7,13$; 1,00 Hz, 1H, CH-аром.); 7,56 (dd, $J=7,90$; 1,00 Hz, 1H, CH-аром.); 3,34 (m, 2H, CH_2); 3,17 (m, 2H, CH_2); 2,44 (s, 3H, COCH_3); 1,56 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 84 %, $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$, %: C=72.96, H=5.44. Знайдено $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$, %: C=72.80, H=5.32.

5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (23)

Для проведення реакції дегідрування 1,02 г (0,0040 моль) отриманого продукту (4aS,9aR)-5-гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діону (**13**) розчиняли в 12 мл 5 % спиртового розчину КОН в трьохгорлій колбі зі зворотнім холодильником і пропускали повітря протягом 24 годин. Продукт жовтого кольору відфільтровували і промивали 4 мл води, 2 мл етанолу і 1 мл ефіру, сушили [26].

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1730, 1690 (C=O), 1240 (OH). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,17 (s, 1H, CH-аром.); 8,12 (s, 1H, CH-аром.); 7,82 (t, $J=7,71$; 7,76 Hz, 1H, CH-аром.); 7,75 (dd, $J=7,76$; 1,18 Hz, 1H, CH-аром.); 7,41 (dd, $J=7,71$; 1,18 Hz, 1H, CH-аром.); 2,40 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 85 %, $T_{\text{пл.}} - 242-243^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$, %: C=76.18, H=4.79. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$, %: C=76.03, H=4.65.

За аналогічною методикою були одержані:

5-Метокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (24)

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 2840 (OCH_3), 1710, 1680 (C=O). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,07 (s, 2H, 2CH-аром.); 7,81 (t, $J=8,14$; 7,76 Hz, 1H, CH-аром.); 7,74 (dd, $J=7,76$; 1,04 Hz, 1H, CH-аром.); 7,58 (dd, $J=8,14$; 1,04 Hz, 1H, CH-аром.); 3,98 (s, 3H, OCH_3); 2,40 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 82 %, $T_{\text{пл.}} - 247-248^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$, %: C=76.68, H=5.30. Знайдено $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$, %: C=76.51, H=5.22.

5-Аміно-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (25)

ІР (KBr), cm^{-1} : 3220, 3390 (NH_2), 1700, 1680 (C=O). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,11 (s, 1H, CH-аром.); 8,07 (s, 1H, CH-аром.); 7,72 (s, 2H, NH_2); 7,61 (t, $J=7,87$; 7,60 Hz, 1H, CH-аром.); 7,54 (dd, $J=7,60$; 1,60 Hz, 1H, CH-аром.); 7,18 (dd, $J=7,87$; 1,60 Hz, 1H, CH-аром.); 2,40 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 80 %, $T_{\text{пл.}} - 244-245^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, %: C=76.48, H=5.21, N=5.57. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, %: C=76.70, H=5.19, N=5.53.

2,3-Диметил-5-нітро-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (26)

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1720, 1690 (C=O), 1500 (NO_2). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,28 (dd, $J=7,50$; 2,00 Hz, 1H, CH-аром.); 8,12 (dd, $J=7,50$; 2,00 Hz, 1H, CH-аром.); 8,05 (s, 1H, CH-аром.); 8,01 (s, 1H, CH-аром.); 7,51 (t, $J=7,50$; 7,50 Hz, 1H, CH-аром.); 2,40 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 81 %, $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$, %: C=68.32, H=3.94, N=4.98. Знайдено $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$, %: C=68.20, H=3.97, N=4.95.

6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,9,10-тетрагідроантрацен-1-іл ацетат (27)

ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1720, 1680 (C=O), 1380 (OCOCH_3). ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,25 (dd, $J=7,76$; 1,20 Hz, 1H, CH-аром.); 8,13 (s, 1H, CH-аром.); 8,07 (s, 1H, CH-аром.); 7,99 (t, $J=7,90$; 7,76 Hz, 1H, CH-аром.); 7,67 (dd, $J=7,90$; 1,20 Hz, 1H, CH-аром.); 2,45 (s, 3H, COCH_3); 2,40 (s, 6H, 2 CH_3). Вихід 82 %, $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$. Обчислено $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$, %: C=73.46, H=4.79. Знайдено $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$, %: C=73.60, H=4.72.

Висновки. У роботі описано основні шляхи синтезу потенційно біологічно активних сполук на основі 5-R-1,4-нафтохінонів. Проведено реакцію Дільса-Альдера між 5-заміщеними похідними 1,4-нафтохінону і 2,3-диметилбутадієном. Встановлено, що продукти реакції Дільса-Альдера містять подвійний зв'язок між C²-C³ атомами Карбону в боковому кільці антрацендіону. Виявлено, що при дії надлишку 5-R-1,4-нафтохінону на продукти [4+2]-циклоприєднання відбувається дегідрогенування зв'язку між атомами Карбону в 4a та 9a положеннях, а у разі окиснення відбувається дегідрогенування в боковому кільці з утворенням ароматичної системи похідних 9,10-антрахінону. Дослідженнями *in silico* за допомогою програми PASS встановлено потенційну біологічну активність синтезованих сполук, а саме прогнозовано високий рівень прояву антинеопластичної дії.

1. Macleod J. W. *Studies in the Juglone Series. IV. The Addition of Aniline and Toluene-p-thiol to 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones* / J. W. Macleod, R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25 No. 1. – P. 36–42. 2. Turnbull J. D. *Structure-activity relationships for N, N'-bis(dichloroacetyl) diamines and substituted naphthoquinones in the inhibition of mitochondrial electron transport* / J. D. Turnbull // *Biochemistry Pharmacology.* – Vol. 20. – P. 1383–1391. 3. Manning W. B. *Regiochemical control in the Diels-Alder reactions of substituted naphthoquinones: orientation in the synthesis of benz[a]anthraquinones* / W. B. Manning // *Tetrahedron Letters.* – No. 19. – P. 1661–1664. 4. Kelly T. R. *Regiochemical Control in the Diels-Alder Reactions of Substituted Naphthoquinones. Model Studies on a Regiospecific Approach to Adriamycinone* / T. R. Kelly // *JACS.* – 1977. – Vol. 99 No. 16. – P. 5513–5514. 5. Rozeboom M. D. *Molecular Orbital Theory of Substituent Effects on Regioselectivities of Nucleophilic Additions and Cycloadditions to Benzoquinones and Naphthoquinones* / M. D. Rozeboom, I.-M. Tegmo-Larsson, K. N. Houk // *J. Org. Chem.* – 1981. – Vol. 46. – P. 2338–2345. 6. Kraus G. A. *Direct Synthesis of 5-Substituted Naphthoquinones* / G. A. Kraus, J. Kim // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 2358–2360. 7. Phillips R. M. *Pharmacological and biological evaluation of a series of substituted 1,4-naphthoquinone bioreductive drugs* / R. M. Phillips, M. Jaffar, D. J. Maitland // *Biochemical Pharmacology.* – 2004. – Vol. 68. – P. 2107–2116. 8. Chung Y. *Dependence of Antitumor Activity on the Electrophilicity of 2-Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives* / Y. Chung, J. Yoo // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 28 No. 4. – P. 691. 9. Fringuelli Francesco. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods* / Francesco Fringuelli. – John Wiley & Sons, 2002. – 340 p. 10. Lin K. S. *Synthesis and β -amyloid binding properties of rhenium 2-phenylbenzothiazoles* / K. S. Lin, M. L. Debnath, C. A. Mathis, W. Klunk // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. P. 2258 – 2262. 11. Serdons K. *¹¹C-labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid β in Alzheimer's disease* / K. Serdons, T. Verduyck, D. Vanderghinste, P. Borghgraef, J. Cleynhens, F. VanLeuven, H. Kung, G. Bormans, A. Verbruggen // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1415–1426. 12. Turan-Zitouni G. *Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity* / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, Z. A. Kaplancikli, M. T. Yildiz // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 39. – P. 267–272. 13. Huang S. T. *Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles* / S. T. Huang, I. J. Hsei, C. Chen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 6106–6119. 14. Lion C. J. *Antitumor properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones* / C. J. Lion, C. S. Matthews, G. Wells, T. D. Bradshaw, M. F. G. Stevens, A. D. Westwell // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 5005–5008. 15. Siddiqui N. *Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain* / N. Siddiqui, S. N. Pandeya, S. A. Khau, J. Stables, A. Rana, M. Alam, Md. F. Arshad, M. A. Bhat // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 17. – P. 255–259. 16. Russo F. *Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimidobenzoxazoles with analgesic and antiinflammatory properties* / F. Russo, G. Romeo, N. A. Santagati, A. Caruso, V. Cutuli, D. Amore // *Eur. J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 29. – P. 569–578. 17. Russo F. *Synthesis and evaluation of the antibacterial activity of benzothiazole derivatives of 1,3,4-thiadiazole and imidazo[2,1-b]1,3,4-thiadiazole* / F. Russo, M. Santagati // *Farmaco Ed. Sci.* – 1976. – Vol. 31. – P. 41–48. 18. Musser J. H. *Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents* / J. H. Musser, R. E. Brown, B. Love, K. Baily, H. Jones, R. Kahen, F. Haung,

- A. Khandwala, M. Leibowitz // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol.27. – P. 121–125. 19. Polovkovych S. *Synthetic Approaches in Obtaining Novel Biologically Active Quinones* / S. Polovkovych et al. // *RES J PHARM BIOL CHEM SCI.* – 2013. – Vol.4, Is.2. – P. 128–144. 20. Armitage B. *Peptide nucleic acid (PNA)/DNA hybrid duplexes: intercalation by an internally linked anthraquinone* / B. Armitage, T. Koch, H. Frydenlund1, G. B. Schuster // *Nucleic Acids Research.* – 1998. – Vol.26, No.3. – P. 715–720. 21. Breslin D. T. *Anthraquinone Photocleavage Structure Determines Its Mode of Binding to DNA and the Cleavage Chemistry Observed* / D. T. Breslin, J. E. Coury, J. R. Anderson, L. McFail-Isom, Y. Kan, L. D. Williams, L. A. Bottomley, G. B. Schuster // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119. – P. 5043–5044. 22. Geronikaki A. *Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet* / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, V. Poroikov // *SAR QSAR Environ Res.* – 2008. – Vol.19. – P.27–38. 23. Lagunin A. *Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS* / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol.16. – P.1703–1717. 24. Poroikov V. V. *Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds* / V. V. Poroikov // *J Chem Inform Comput Sci.* – 2000. – Vol.40. – P.1349–1355. 25. <http://www.ibmc.msk.ru/PASS> (accessed August 2009). 26. Allen C. F. H. *2,3-Dimethylantraquinone* / C.F. H. Allen, A. Bell // *Organic Syntheses Coll.* – 1955. – Vol.3. – P.310.

УДК 547-304.9-32-304.2

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

СИНТЕЗ НОВИХ ТРИЦИКЛІЧНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ 1,4-НАФТОХІНОНІВ ТА АЗОМЕТИНІВ α -АМІНОКИСЛОТ

© Думанська Ю. А., Кудрінецька А. В., Болібрux Х. Б., Шах Ю. І.,
Слесарчук М. С., Паранчук І. А., Кархут А. І., Половкович С. В., 2014

Проведено реакцію 1,3-дипольного циклоприсєднання між похідними 1,4-нафтохінону та азометинами α -амінокислот і було встановлено нові гетероциклічні сполуки. Визначена імовірність прояву біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, гетероциклічні сполуки, азометини α -амінокислот, протиракові агенти, лікоподібний, реакції 1,3-дипольного циклоприсєднання.

Interaction between 1,4-naphthoquinone derivatives and α -amino azomethines was carried out by 1,3-dipolar cycloaddition and set a number of new heterocyclic compounds. Using computer system PASS opportunity of displaying biological activity of the synthesized compounds was established.

Key words: 1,4-naphthoquinone, heterocyclic compounds, azomethines of α -amino acids, anticancer agents, drugs-like, 1,3-dypolar cycloaddition reactions.

Актуальність роботи. Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної синтетичної хімії, фармацевтичний ринок України і світу потребує нових ефективних лікарських засобів для лікування хвороб різного генезу. Наведене потребує безперервного поповнення та вдосконалення