

УДК 547-304.9-32-304.2

**О. І. Ковальчук, Н. Г. Марінцова, Л. Р. Журахівська, Л. Д. Болібрух,  
С. В. Половкович, І. В. Струбіцький, В. П. Новіков**  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## **СИНТЕЗ НОВИХ АЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОНІВ**

© Ковальчук О. І., Марінцова Н. Г., Журахівська Л. Р., Болібрух Л. Д.,  
Половкович С. В., Струбіцький І. В., Новіков В. П., 2014

**Синтезовано нові аліциклічні похідні 1,4-хінонів. Проведено реакцію приєднання з розкриттям лактонового циклу  $\gamma$  – кротонолактону до 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону. Дослідженнями ВЕРХ встановлено, що в реакцію приєднання вступає одна з таутомерних форм  $\gamma$  – кротонолактону.**

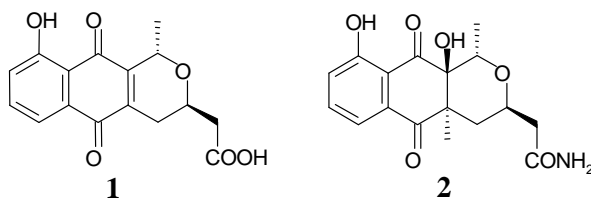
**Ключові слова:** 1,4-хінони,  $\gamma$  – кротонолактон, таутомерія, вітамін К.

**Alicyclic derivatives of 1,4-quinones were synthesized. An addition reactions of lactones cycle  $\gamma$  – krotanolactone 2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinone was studied. HPLC research has revealed that the addition reaction involves one of the tautomeric forms  $\gamma$  – krotanolactone.**

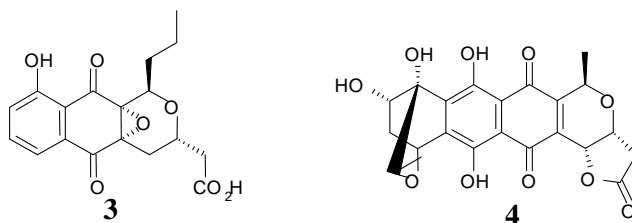
**Key words:** 1,4-quinones,  $\gamma$  – krotanolactone, tautomerism, vitamin K.

Ряд хіноїдних сполук природного походження з системою гетероциклічних кілець було виділено з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин. Широкий спектр біологічної активності, що проявляють ці сполуки, змушує розробляти нові методи синтезу вищенаведених систем. Це значний клас сполук, що діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби.

Серед гетероциклічних похідних юглону були виділені сполуки (**1,2**) з бактерій *Streptomyces rosa* var. *notoenses*. Обидві сполуки проявили значну протимікробну, протипухлинну та протигрибкову активності [1].

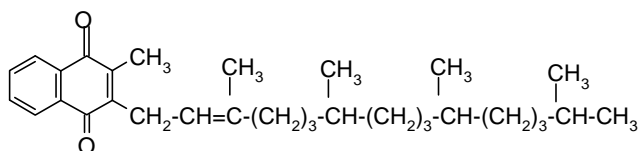


Інші гетероциклічні похідні 5-гідрокси-1,4-нафтохінону з властивостями антибіотиків, зокрема френоцилін (**3**) та гранатіцин (**4**), були виділені з культур відповідно *Streptomyces roseofulvus* і *Streptomyces olivaceus* [1].

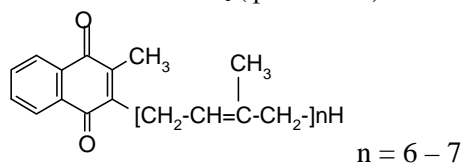


Оскільки збільшення кількості конденсованих циклів з хіноїдною системою є складним з синтетичного погляду та не завжди оправданим з погляду підвищення біологічної активності, тому ми обрали напрям синтезу нових хіноїдних систем з аліциклічними замісниками в другому (третьому) положенні.

На нашу думку, найбільш цікавими для вивчення є похідні 1,4-нафтохінону, які мають довгий вуглецевий ланцюг в другому положенні і короткий радикал у третьому. Природними представниками цього класу сполук, які зарекомендували себе, як сполуки з широким спектром біологічної активності, є вітаміни групи К (**5,6**) [2, 3].

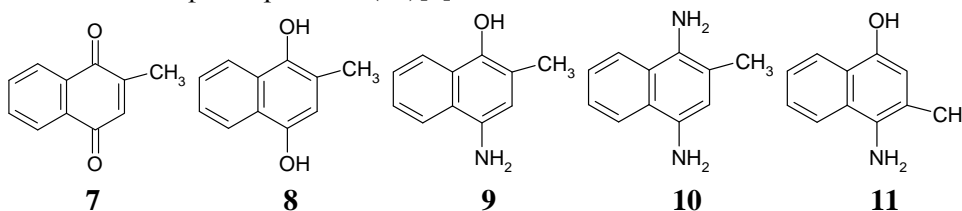


**5** Вітамін К<sub>1</sub> (філохінон)



**6** Вітамін К<sub>2</sub> (менахінон)

Крім природних вітамінів К, у цей час відомий ряд похідних нафтохінону, що мають антигеморагічну дію, які отримані синтетичним шляхом. До них належать такі сполуки: вітамін К<sub>3</sub> – 2-метил-1,4-нафтохінон (**7**), вітамін К<sub>4</sub> – 2-метил-1,4-нафтогідрохінон (**8**), вітамін К<sub>5</sub> – 2-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон (**9**), вітамін К<sub>6</sub> – 2-метил-1,4-діамінонафтохінон (**10**), вітамін К<sub>7</sub> – 3-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон (**11**)[3].



Оскільки вітамін К не розчинний у воді, на його основі були синтезовані розчинні у воді похідні, шляхом введення сульфокислотного фрагменту в друге положення з подальшим утворенням натрієвих або калієвих солей (препарат “Вікасол”). Також було встановлено, що як укорочення, так і подовження вуглеводневого ланцюга спричиняє зміну біологічної активності сполук [4].

Тому **метою нашої роботи** було одержання ряду аліциклічних похідних 1,4-нафтохінону з карбоксильним угрупованням у структурі для забезпечення розчинності у водному середовищі. За основу було взято взаємодію між 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохіноном та  $\gamma$ -кротонолактоном.

Відомо, що  $\gamma$ -кротонолактон існує у двох таутомерних формах (**12**) та (**13**), що підтверджується спектрами вискоєфективної рідинної хроматографії. Встановлено, що співвідношення даних таутомерних форм у суміші становить 20:80 (рис. 1).

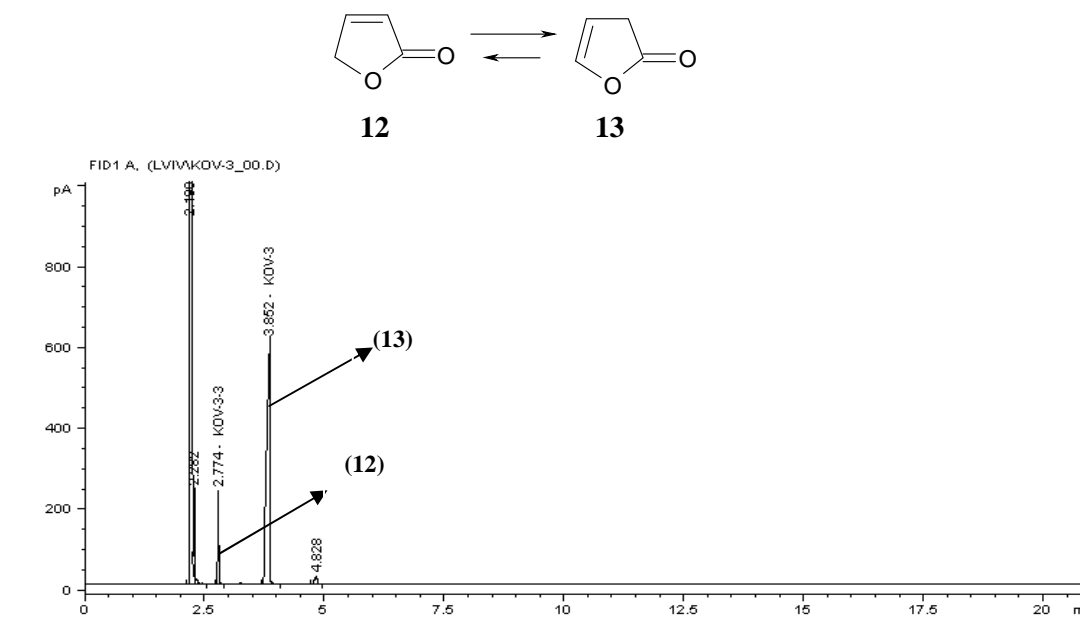
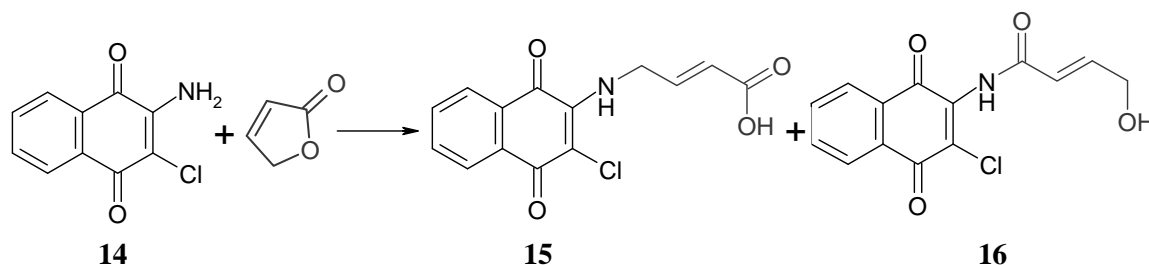


Рис. 1. Спектр вискоєфективної рідинної хроматографії  $\gamma$ -кротонолактону

Взаємодія між 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохіноном (**14**) та  $\gamma$ -кротонолактоном відбувається з утворенням 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-2-нафтил)аміно]-2-бутенової кислоти (**15**) та N-(3-хлоро-1,4-діоксо-2-нафтил)-4-гідрокси-2-бутенаміду (**16**) відповідно.

Схема 1



Одержання похідних (**15**) та (**16**) здійснювали шляхом розкриття  $\gamma$ -кротонолактонового циклу на аміногрупі 1,4-нафтохінону (**14**). Реакція відбувається в середовищі оцтової кислоти з додаванням каталізатора  $\text{CH}_3\text{COOH} \cdot \text{HBr}$  при 80–85 °С протягом 5 год. Перебіг реакції контролювали методом ТШХ. Так встановлено, що після взаємодії в реакційній масі було виявлено утворення двох продуктів (**15**) і (**16**). Аналіз спектра  $\text{H}^1$  ЯМР продукту реакції (**15**) показав, що

сигнали протонів хіноїдного ядра прописуються в ароматичній частині спектра двома дублетами при 7,6 м.ч. та 7,92 м.ч., відповідно. Сигнал протону карбоксильного угруповання прописується у слабкопольній частині спектра при 12,05 м.ч. Сигнал протону NH – групи проявляється синглетом при 7,07 м.ч. Сигнал протону біля β – атома Карбону бічного ланцюга дає розчеплення та прописується триплетом при 6,54 м.ч., а сигнал протону при α – атомі на спектрі проявляється дублетом при 6,14 м.ч. У зоні високого поля на спектрі прописуються сигнали двох протонів метиленової групи дублетом при 3,73 м.ч.

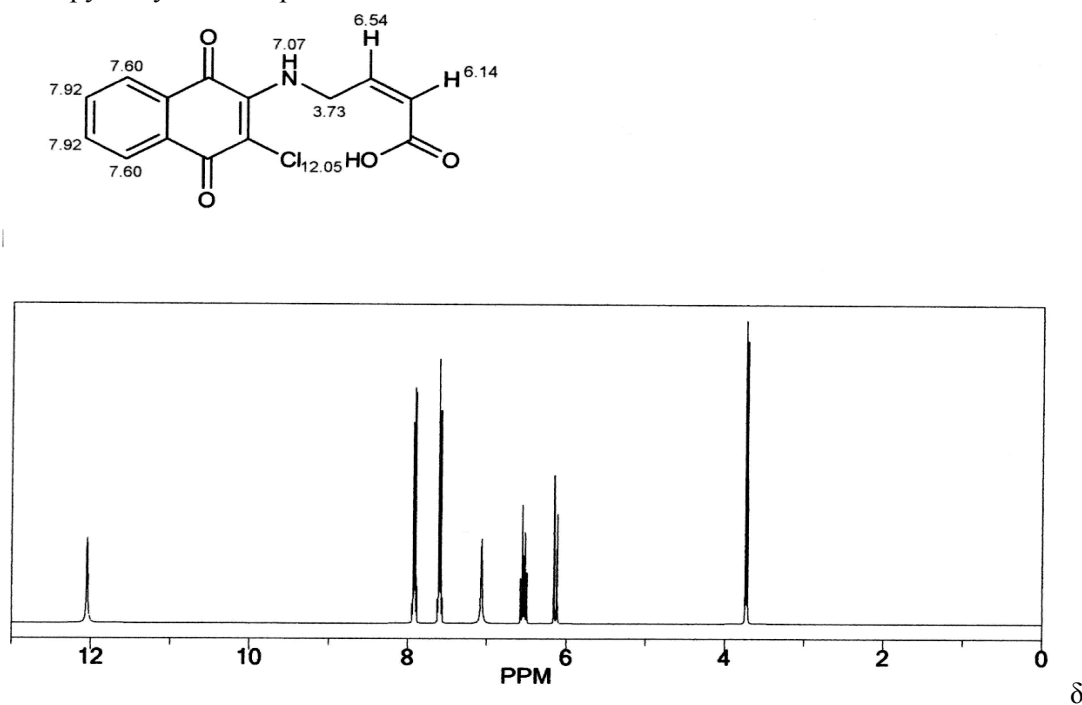


Рис. 2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-2-нафтил)аміно]-2-бутенової кислоти

Виділення та ідентифікація продукту **(16)** на цьому етапі досліджень не було нашою основною задачею.

Аналізом даних результатів високоефективної рідинної хроматографії, було встановлено, що в реакцію взаємодії з 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохіноном **(14)** вступає одна з таутомерних форм, а саме  $\gamma$  – кротонолактон **(12)**, з розкриттям лактонового циклу в  $\gamma$  – положенні. Таутомерна рівновага форм **(12)** та **(13)** зміщена в бік утворення стабільнішої, проте нереакційноздатної, форми **(13)**. Тому пошуки шляхів зміщення таутомерної рівноваги в бік утворення форми **(12)** є цікавими з погляду збільшення виходу продукту **(15)**.

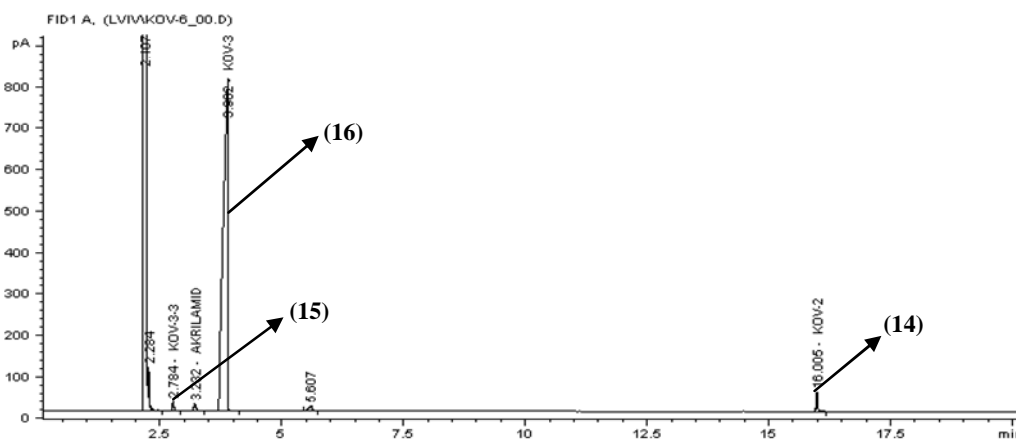


Рис. 3. Спектр високоефективної рідинної хроматографії реакційної суміші

**Експериментальна частина.** Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записані на спектрометрі “Varian VXR” (300 МНз), (хімічні зсуви  $^1\text{H}$  виражені в  $\delta$ -шкалі відносно внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням).

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТІХ на пластинках «Silufol UV-254” і «Merk Kieselgel 60 F254”. Розчинники сушили та очищали методами, наведеними у літературі.

Методика одержання 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-2-нафтил)аміно]-2-бутенова кислота (**15**).

До 0,1 г (0,00048 моль) 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону (**14**) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додавали каталітичну кількість  $\text{CH}_3\text{COOH}\cdot\text{NBг}$  та 4 г (0,0476 моль)  $\gamma$  – кротонолактону. Реакційну суміш при постійному перемішуванні та нагріванні до  $t = 80\text{--}85^\circ\text{C}$  витримували протягом 5 год. Отриману реакційну суміш упарювали на вакуум – роторному випарювачі. Одержали 3,6 г (87,8 %) олієподібної речовини світло-помаранчевого кольору.

Вихід 87,8 %.  $^1\text{H}$  NMR (300 МНз, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , ppm: 12,5 (s, OH); 7,92 (d, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,07 (s, NH); 5,30 (s, 2H); 6,54 (m, CH); 6,14 (d, CH); 3,73 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ). Обчислено, %: C = 57.65, H = 3.46, Cl = 12.15, N = 4.8  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$ . Знайдено, %: C = 57.55, H = 3.39, Cl = 12.11, N = 4.75.

**Висновки.** Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу аліциклічних похідних 1,4-хінонів. Розроблено зручний і простий препаративний метод одержання аліциклічних похідних 1,4-хінонів з фрагментом кротонової кислоти, що дає можливість здійснити цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук.

Розроблено методику синтезу аліциклічних похідних на основі 1,4-хіноїдних сполук. Реакцією приєднання 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінону з  $\gamma$  – кротонолактоном з розкриттям лактонового циклу синтезовано 4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-2-нафтил)аміно]-2-бутенову кислоту, яка за своєю структурою близька до сполук з відомою біологічною активністю, а саме групи вітамінів K та амінокислотних похідних 1,4-хінонів.

1. Serdons K.  $^{11}\text{C}$ -labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid  $\beta$  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. 2. Fernanda Luna da Silva. Vitamins K interact with N-terminus  $\alpha$ -synuclein and modulate the protein fibrillization in vitro. Exploring the interaction between quinones and  $\alpha$ -synuclein / Eduardo Coelho Cerqueira, Mônica Santos de Freitas, Daniela Leão Gonçalves, Lilian Terezinha Costa, Cristian Follmer // *Neurochemistry International*, Volume 62, Issue 1, January 2013. – P. 103–112. 3. Hiroshige Hatanaka. Effects of vitamin K<sub>3</sub> and K<sub>5</sub> on proliferation, cytokine production, and regulatory T cell-frequency in human peripheral-blood mononuclear cells/ Hitomi Ishizawa, Yurie Nakamura, Hiroko Tadokoro, Sachiko Tanaka, Kenji Onda, Kentaro Sugiyama, Toshihiko Hirano// *Life Sciences*, Volume 99, Issues 1–2, 18 March 2014. – P. 61–68. 4. J. W. Suttie. Vitamin K: Biochemistry, Metabolism, and Nutritional Aspects// *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2013. – P. 551–554. 5. Sam Van Aekena. Unexpected reaction of 2-amino-1,4-naphthoquinone with aldehydes: new synthesis of naphtho[2,1-d]oxazole compounds/ Jurgen Deblendera, Johan De Houwerb, Timothy Mosselmansa, Kourosh Abbaspour Tehrani// *Tetrahedron* Volume 67, 2011. – P. 512–517.