

I. Р. Бучкевич, С. В. Хом`як, М. С. Курка, О. М. Федоришин, Н. Г. Марінцова

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ АМІНОГРУПИ В 2-, 6- ТА 7- ПОЛОЖЕННЯХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Бучкевич І. Р., Хом`як С. В., Курка М. С., Федоришин О. М., Марінцова Н. Г., 2018

Досліджено нуклеофільність аміногрупи у 2-положенні 1,4-нафтохіноїдного фрагменту порівняно з нуклеофільними властивостями аміногруп у 6- та 7- положенні в реакціях алкілювання, ацилювання, а також при взаємодії з сульфінілхлоридами та сульфонілхлоридами. Встановлено, що за наявності аміногрупи у молекулі заміщеного 1,4-нафтохінону відбувається зсув електронної густини в сторону нафтохіноїдного циклу з відповідною зміною заряду на атомах вуглецю у певному положенні. Таким чином реакційна здатність аміногрупи в реакції алкілювання найвища у 7-му атомі вуглецю, дещо нижча активність аміногрупи у 6-му положенні і найнижча у 2-положенні 1,4-нафтохінону.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, реакції алкілювання та ацилювання, сульфінілхлорид, сульфонілхлорид.

I. R. Buchkevych, S. V. Khomyak, M. S. Kurka, O. M. Fedoryshyn, N. G. Marintsova

STUDIES OF REACTIVITY OF AMINO GROUP IN THE 2-, 6-, 7- POSITION OF 1,4-NAPHTHOQUINONE

© Buchkevych I. R., Khomyak S. V., Kurka M. S., Fedoryshyn O. M., Marintsova N. G., 2018

The nucleophilic properties of amino group in the 2-position of the 1,4-naphthoquinone in the reactions of alkylation, acylation, and also in interaction with sulfinyl chlorides and sulfonyl chlorides in comparison with the nucleophilic properties of the amino groups in the 6- and 7-position has been investigated. It was found that in the presence of an amino group in the molecule of substituted 1,4-naphthoquinone there is a displacement of the electron density in the direction of the 1,4-naphthoquinone ring with an appropriate charge change on the carbon atoms in a certain position, thus the reactivity of the amino group in the alkylation reaction is highest at the 7-th carbon atom, some the lower activity of the amino group in the 6-th position and the lowest in the 2-position of the 1,4-naphthoquinone.

Key words: 1,4-naphthoquinone, alkylation and acylation reactions, sulfinyl chloride, sulfonyl chloride.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Широкий спектр фармакологічної дії нітрогеновмісних сполук пов'язаний з їх впливом на основні процеси, що проходять у живих організмах. Шляхом модифікації структури природних нітрогеновмісних сполук вдається отримати препарати з максимальною вибірковою дією на організм при незначних побічних ефектах. Аміни та їхні похідні також входять у цикл метаболічних реакцій в організмі людини. З іншого боку, похідні 1,4-нафтохінону зі сторони хіноїдного циклу мають цінні властивості і застосовуються як протипухлинні, антимікробні субстанції для лікарських засобів, барвники, каталізатори тощо. Такий широкий спектр дії нітрогеновмісних сполук є основою для пошуку нових біологічно активних сполук серед їх похідних.

Сполуки на основі похідних 1,4-нафтохінону зі сторони хіноїдного кільця досліджуються протягом багатьох років і описані у багатьох наукових працях [1–3]. Нами вперше було здійснено синтез ряду нових 7-нітро- та 7-аміновмісних похідних 1,4-нафтохінону, на основі яких проведено реакції нуклеофільного заміщення з алкілідідами, оцтовим ангідридом, а також сульфінілхлоридами та сульфонілхлоридами.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Перші відомості про синтез 2,3-дихлоро-5-нітро-1,4-нафтохінону з'явилися у літературі в 1928 р. [4], відновленням якого був отриманий 2,3-дихлоро-5-аміно-1,4-нафтохінон [5]. Сьогодні відомі деякі похідні 1,4-нафтохінону заміщені у положенні 5: аміно-, алкокси-, нітро-, ацетокси-, ацетамідопохідні; у положенні 6: хлоро-, сульфопохідні. Синтез є багатостадійним, і цільові продукти утворюються з невисокими виходами. Нафтохінони з сульфогрупою в бензеновому кільці зазвичай одержують окисненням сульфокислот нафталіну, оскільки сульфування незаміщеного нафтохінону за допомогою H_2SO_4 , олеумом різної концентрації або сульфохлоруванням 2-метил-1,4-нафтохінону не призводять до позитивного результату. Сульфування 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону олеумом чи хлоросульфаною кислотою призводить до утворення 6-сульфокислоти-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону [6]. Робота є продовженням наукових досліджень в ряду похідних 1,4-нафтохінону [7-9].

Мета роботи – синтез ряду нових 2-,6-,7-алкіл-, ацил-, сульфініл- та сульфоніламінопохідних заміщеного 1,4-нафтохінону та дослідження реакцій їх нуклеофільного заміщення.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі “SPECORD M- 80” (у таблетках з KBr); спектри H^1 ЯМР записували на спектрометрі “Varian Mercury-400” з робочою частотою 400 МГц, розчинник $DMSO-d_6$. Хімічні зсуви виражено в δ -шкалі (м. ч.) відносно тетраметилсілану як внутрішнього стандарту. Виходи, температури топлення, дані інфрачервоної спектроскопії та протонного магнітного резонансу для синтезованих сполук наведені в таблиці.

Загальна методика синтезу алкіламіно-1,4-нафтохінонів (4а, б - 6а, б) та діалкіламіно-1,4-нафтохінонів (15а, б, 16а, б). До суспензії 0,01 моль відповідного аміну (1-3) чи діаміну (13, 14) в 30 мл бензену додали 0,8 мл (1,01 г, 0,01 моль) Et_3N (1,6 мл при отриманні діалкілпохідного), нагріли до $60^\circ C$, повільно, порціями додали 0,01 моль відповідного алкіл йодиду (метод А). Витримували при цій температурі протягом 5-6 год. Фільтрували коричневий осад, який кристалізували з толуену.

Загальна методика синтезу алкіламіно-1,4-нафтохінонів (21а, б, 22а, б). До суспензії 0,01 моль відповідного аміну (2, 3) в 30 мл бензену додали 0,8 мл (1,01 г, 0,01 моль) Et_3N , нагріли до $60^\circ C$, повільно, порціями додали (0,01 моль) відповідного алкілгалогеніду (метод А). Витримували при цій температурі протягом 5–6 год. Порціями додали до суспензії 1,48 г (0,026 моль) заліза хлориду (III) в 50 мл оцтової кислоти та 20 мл (0,06 моль) 10 %-водного розчину HCl , нагрітої до $50^\circ C$. Через 1 годину реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Барботуванням повітря у реакційну суміш окиснювали гідрохіноїдний фрагмент сполуки, що утворювався в процесі реакції. Фільтрували осад, який кристалізували з бензену.

Загальна методика синтезу ациламіно-1,4-нафтохінонів (7-9) та діациламіно-1,4-нафтохінонів (17, 18). У фарфоровій чашці розтирали 0,01 моль аміно-1,4-нафтохінону (1, 2, 3, 13, 14), порціями додали 5–7 мл оцтового ангідриду (10–15 мл при одержанні дипохідного). До утвореної суспензії додали декілька крапель концентрованої H_2SO_4 . Розчинник упарювали, осад, який залишився, промивали водою, фільтрували коричневий осад, який кристалізували з толуену.

Загальна методика синтезу ациламіно-1,4-нафтохінонів (23, 24) У фарфоровій чашці розтирали 0,01 моль аміно-1,4-нафтохінону (2, 3), порціями додали 5–7 мл оцтового ангідриду. До утвореної суспензії додали кілька крапель концентрованої H_2SO_4 . Розчинник упарювали, осад, який залишився, промивали водою. Залишок порціями додали до суспензії 1,48 г (0,026 моль) заліза хлориду (III) в 50 мл оцтової та 20 мл (0,06 моль) 10 %-водного розчину HCl , нагрітої до $50^\circ C$. Через 1 годину реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Барботуванням повітря у реакційну суміш окиснювали гідрохіноїдний фрагмент сполуки, що утворювався в процесі реакції. Фільтрували осад, який кристалізували з бензену.

Загальна методика синтезу сульфініл- та сульфоніламідів-1,4-нафтохінону (10 а, б - 12 а, б). До суспензії 0,01 моль аміну (1–3) в 20 мл бензену порціями додали 0,01 моль відповідного сульфініл- чи сульфоніламід (метод С), додавали каталітичну кількість оцтового ангідриду нагрівали до 50 – $55^\circ C$. Витримували при цій температурі протягом 4 год. Фільтрували коричневий осад, який кристалізували з CCl_4 .

Загальна методика синтезу сульфініл- та сульфоніламідів-1,4-нафтохінону (19 а, б - 20 а, б).
До суспензії 0,01моль аміну (**13–14**) в 20 мл бензену порціями додали 0,02 моль відповідного сульфініл- чи сульфоніламіду (метод **С**), додали каталітичну кількість оцтового ангідриду, нагрівали до 50-55°C. Витримували при цій температурі протягом 4 год. Охолодили до кімнатної температури. Фільтрували коричневий осад, який кристалізували з CCl_4 .

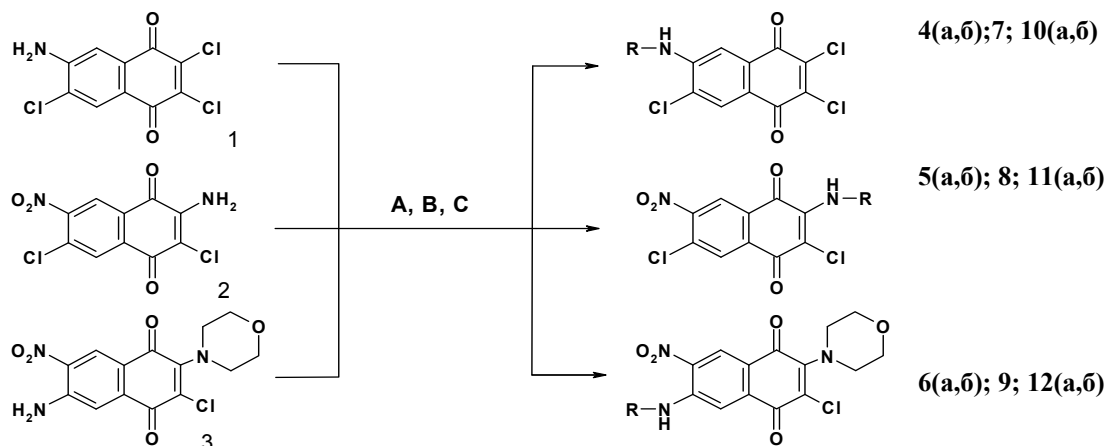
Загальна методика синтезу сульфініл- та сульфоніламідів-1,4-нафтохінону (25 а, б – 26 а, б).
До суспензії 0,01моль аміну (**2, 3**) в 20 мл бензену порціями додали 0,02 моль відповідного сульфініл- чи сульфоніламіду (метод **С**), додавали каталітичну кількість оцтового ангідриду нагрівали до 50–55 °С. Витримували при цій температурі протягом 4 год. Охолодили до кімнатної температури, фільтрували осад, який порціями додали до суспензії 1,48 г (0,03 моль) заліза хлориду (III) в 50 мл оцтової та 20 мл (0,052 моль) 10 %-водного розчину HCl , нагрітої до 50°C. Через 1 годину реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Барботуванням повітря у реакційну суміш окиснювали гідрохіноїдний фрагмент сполуки, що утворювався в процесі реакції. Фільтрували коричневий осад, який кристалізували з CCl_4 .

Виходи, дані елементного аналізу, температура плавлення та спектральні дані синтезованих сполук

№ сп.	$T_{пл.}, ^\circ C$	Вихід, %	1H ЯМР (δ , м. ч.; J , Гц)	ν , cm^{-1}
1	2	3	4	5
4a	235-237	79	8.25 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.00 (1H, с, NH); 7.74 (1H, с, $CH_{аром}$); 3,06-3,01 (2H, дд, CH_2) $J=7.08$; 1,16 (3H, т, CH_3)	3220 (NH) 1685,1650 (C=O)
4б	212-214	75	8.22 (1H, с, $CH_{аром}$); 7.72 (1H, с, $CH_{аром}$); 7,36 (1H, с, NH); 3.54-3.48 (1H, м, CH); 1.23 (6H, д, CH_3)	3232 (NH) 1689,1640 (C=O)
5a	175-176	65	8,97 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,51 (1H, с, $CH_{аром}$); 7,03 (1H, с, NH); 3,68 (2H, дд, CH_2 , $J=7.00$); 1,31 (3H, т, CH_3)	3225 (NH), 1365 (NO_2) 1695,1651 (C=O)
5б	186-188	61	8,94 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.51 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.09 (1H, с, NH); 4.06-4.00 (1H, м, CH); 1.24 (6H, д, CH_3)	3235 (NH), 1357 (NO_2) 1682,1634 (C=O)
6a	209-210	68	10,16 (1H, с, NH); 9,09 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,88 (1H, с, $CH_{аром}$); 3,70-3,62 (8H, м, CH_2); 3,13-3,07 (2H, дд, CH_2) $J=7,08$; 1,10 (3H, т, CH_3)	3227 (NH), 1341 (NO_2) 1672,1643 (C=O)
6б	225-227	71	9,28 (1H, с, NH); 9,07 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,81 (1H, с, $CH_{аром}$); 3,72-3,60 (8H, м, CH_2); 1,75-3,66 (1H, м, CH); 1,02 (6H, т, CH_3);	3220 (NH), 1345 (NO_2) 1678,1646 (C=O)
7	150-152	69	9.73 (1H, с, NH); 8.85 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,43 (1H, с, $CH_{аром}$); 2.20 (3H, с, CH_3)	3200 (NH), 1350 (NO_2) 1688,1648 (C=O)
8	193-195	84	8.95 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,42 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.18 (1H, с, NH); 2.16 (3H, с, CH_3)	3225 (NH), 1342 (NO_2) 1675,1644 (C=O)
9	185-190	75	13,66 (1H, с, NH); 9.27 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,90 (1H, с, $CH_{аром}$); 3.70-3.62 (8H, м, CH_2) 2.07 (3H, с, CH_3)	3218 (NH), 1347 (NO_2) 1695,1653 (C=O)
10a	187-190	58	11.89 (1H, с, NH); 8.48 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.45 (1H, с, $CH_{аром}$); 7.61 (2H, д, $CH_{аром}$); 7.20 (2H, д, $CH_{аром}$); 2.37 (3H, с, CH_3)	3240 (NH) 1680-1646(C=O)
10б	195-197	60	11.87 (1H, с, NH); 8.50 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.43 (1H, с, $CH_{аром}$); 7.63 (2H, д, $CH_{аром}$); 7.19 (2H, д, $CH_{аром}$); 2.36 (3H, с, CH_3)	3235 (NH) 1670-1650(C=O)
11a	176-178	71	9.14 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.84 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.22 (1H, с, NH); 8.08 (2H, д, $CH_{аром}$); 7.13 (2H, д, $CH_{аром}$); 2.35 (3H, с, CH_3)	3253 (NH), 1678-1649(C=O), 1350 (NO_2)
11б	163-164	67	9.13(1H, с, $CH_{аром}$); 8.84 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.20 (1H, с, NH); 8.07 (2H, д, $CH_{аром}$); 7.17 (2H, д, $CH_{аром}$); 2.34 (3H, с, CH_3)	3255 (NH), 1685-1650(C=O), 1357 (NO_2)
12a	196-200	66	13.49 (1H, с, NH); 9.29 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.50 (1H, с, $CH_{аром}$); 7.70 (2H, м, $CH_{аром}$); 7.25 (2H, д, $CH_{аром}$); 3.70-3.62(8H, м, CH_2); 2.38(3H, с, CH_3)	3258 (NH), 1682-1643(C=O), 1354 (NO_2)
12б	210-112	64	13.42 (1H, с, NH); 9.29 (1H, с, $CH_{аром}$); 8.50 (1H, с, $CH_{аром}$); 7.69 (2H, д, $CH_{аром}$); 7.20 (2H, м, $CH_{аром}$); 3.70-3.62(8H, м, CH_2); 2.40(3H, с, CH_3)	3262 (NH), 1675-1647(C=O), 1345 (NO_2)

1	2	3	4	5
15a	203-205	43	8,22 (1H, c, CH _{аром}); 7,68 (1H, c, CH _{аром}); 7,51 (2H, c, NH); 3,68 (2H, дд, CH ₂ , J=7,00); 3,03 (4H, дд, CH ₂) J=7,08; 1,31 (4H, т, CH ₃); 1,16 (6H, т, CH ₃)	3230 (NH) 1674,1653 (C=O)
15б	211-213	45	8,19 (1H, c, CH _{аром}); 7,72 (2H, c, NH); 7,67 (1H, c, CH _{аром}); 4,03-4,02 (H, м, CH); 3,54-3,48 (1H, м, CH); 1,24-1,23 (12 H, д, CH ₃)	3225 (NH) 1665,1635 (C=O)
16a	192-194	51	10,24 (2H, c, NH); 6,51 (1H, c, CH _{аром}); 6,49 (1H, c, CH _{аром}); 3,72-3,60 (8H, м, CH ₂); 3,04-2,99 (4H, дд, CH ₂) J=7,08; 1,10 (6H, т, CH ₃)	3230 (NH) 1682,1640 (C=O)
16б	185-187	62	9,36 (2H, c, NH); 6,46 (1H, c, CH _{аром}); 6,44 (1H, c, CH _{аром}); 4,36-4,30 (2H, м, CH); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 1,11 (12H, д, CH ₃)	3229 (NH) 1675,1650 (C=O)
17	214-216	55	8,96 (2H, c, NH); 8,76 (1H, c, CH _{аром}); 8,31(1H, c, CH _{аром}); 2,20 (3H, c, CH ₃); 2,16 (3H, c, CH ₃)	3203 (NH) 1680,1646 (C=O)
18	187-190	59	11,75 (2H, c, NH); 8,71 (1H, c, CH _{аром}); 8,70 (1H, c, CH _{аром}); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 2,10 (3H, c, CH ₃); 2,00 (3H, c, CH ₃)	3217 (NH) 1675,1638 (C=O)
19a	168-170	51	8,34 (1H, c, CH _{аром}); 7,87 (2H, м, CH _{аром}); 7,86 (1H, c, CH _{аром}); 7,58 (2H, м, CH _{аром}); 7,53 (2H, c, NH); 7,46 (2H, м, CH _{аром}); 7,37 (2H, д, CH _{аром}); 2,32(6H, м, CH ₃)	3254 (NH) 1685-1635(C=O)
19б	178-179	53	10,06 (2H, c, NH); 8,75 (1H, c, CH _{аром}); 8,59 (1H, c, CH _{аром}); 8,08 (2H, д, CH _{аром}); 7,61 (2H, д, CH _{аром}); 7,20 (2H, д, CH); 7,13 (2H, д, CH _{аром}); 2,37(3H, c, CH ₃); 2,34 (3H, c, CH ₃)	3250 (NH) 1678-1637(C=O)
20a	173-175	58	9,77 (2H, c, NH); 7,63-7,59 (4H, м, CH _{аром}); 7,58 (1H, c, CH _{аром}); 7,56 (1H, c, CH _{аром}); 7,39-7,35 (4H, м, CH _{аром}); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 2,36 (6H, м, CH ₃)	3247 (NH) 1689-1648(C=O)
20б	164-165	57	10,32 (2H, c, NH); 8,33 (1H, c, CH _{аром}); 8,31 (1H, c, CH _{аром}); 7,63 (4H, д, CH _{аром}); 7,20 (4H, д, CH _{аром}); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 2,36 (6H, м, CH ₃)	3255 (NH) 1695-1645(C=O)
21a	194-196	60	8,23 (1H, c, CH _{аром}); 7,91 (1H, c, CH _{аром}); 5,35 (3H, c, NH ₂ , NH); 3,70-3,65 (2H, дд, J=7,00, CH ₂); 1,31(3H, т, CH ₃)	3460,3340 (NH ₂)3200 (NH); 1684,1646 (C=O)
21б	217-219	58	8,23 (1H, c, CH _{аром}); 7,92 (1H, c, CH _{аром}); 5,01 (3H, c, NH ₂ , NH); 4,06-4,00 (1H, м, CH) 3,61 (2H, т, CH ₂); 1,24 (6H, т, CH ₃)	3465,3347 (NH ₂), 3222 (NH), 1695,1653 (C=O)
22a	232-234	63	7,62 (1H, c, CH _{аром}); 7,63-7,59 (2H, дд, CH ₂ , J=7,08); 7,57 (1H, c, CH _{аром}); 7,39-7,35 (2H, м, CH ₂); 4,99 (3H, c, NH ₂ , NH); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 2,32 (3H, т, CH ₃)	3454,3340 (NH ₂), 3203 (NH), 1687,1643 (C=O)
22б	219-223	65	8,14 (1H, c, CH _{аром}); 7,82 (1H, c, CH _{аром}); 7,65-7,63 (2H, м, CH ₂); 7,21-7,19 (2H, м, CH ₂); 6,15 (3H, c, NH ₂ , NH); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 2,38 (3H, т, CH ₃)	3470,3345 (NH ₂), 3210 (NH), 1685,1650 (C=O)
23	220-225	70	8,15 (2H, c, CH _{аром}); 7,89 (1H, c, CH _{аром}); 5,73 (3H, c, NH ₂ , NH); 2,16 (3H, c, CH ₃)	3448,3380 (NH ₂), 3280 (NH), 1686,1648 (C=O)
24	207-210	74	8,54 (2H, c, CH _{аром}); 7,85 (3H, c, NH ₂ , NH); 7,80 (1H, c, CH _{аром}); 3,70-3,62 (8H, м, CH ₂); 1,79 (3H, c, CH ₃)	3454,3387 (NH ₂), 3272 (NH), 1694,1655 (C=O)
25a	184-186	54	8,33 (1H, c, CH _{аром}); 7,93 (1H, c, CH _{аром}); 7,88 (2H, д, CH _{аром}); 7,48 (2H, д, CH _{аром}); 5,22 (3H, уш. c, NH ₂ , NH); 2,32 (3H, c, CH ₃)	3259 (NH) 1683-1645(C=O)
25б	180-183	52	8,56 (1H, c, CH _{аром}); 8,08 (1H, c, CH _{аром}); 8,07 (2H, д, CH _{аром}); 7,11 (4H, м, CH _{аром}); 5,74 (3H, уш. c, NH ₂ , NH); 2,34 (3H, c, CH ₃)	3265 (NH) 1690-1655(C=O)
26a	191-192	61	7,65(1H, c, CH _{аром}); 7,64 (2H, д, CH _{аром}); 7,60 (2H, д, CH _{аром}); 7,56(1H, c, CH _{аром}); 4,99(3H, уш. c, NH ₂ , NH); 3,70-3,62(8H, м, CH ₂); 2,32(3H, c, CH ₃)	3250 (NH) 1670-1650(C=O)
26б	182-185	60	8,14 (1H, c, CH _{аром}); 7,82 (1H, c, CH _{аром}); 7,64 (2H, д, CH _{аром}); 7,20 (2H, д, CH _{аром}); 6,15(3H, c, NH ₂ , NH); 3,70-3,62(8H, м, CH ₂); 2,38(3H, уш. c, CH ₃)	3245 (NH) 1675-1647(C=O)

Результати досліджень та їх обговорення. Для дослідження нуклеофільності аміногрупи у 6-му і 7-му положеннях і порівняння з нуклеофільністю аміногрупи у 2-му положенні нафтохіноїдного фрагмента 1,4-нафтохінону нами було проведено реакції алкілювання алкілйодидами, ацилювання ацетатним ангідридом, а також здійснено взаємодію із сульфінілхлоридом та сульфонілхлоридом (Схема 1).



Метод	Реагент	Замісник, R	Кількість молів	№ синтезованих сполук
A	R-I	Et-, <i>i</i> -Pr-	1	4(a, б), 5(a, б), 6(a, б)
B	Ac ₂ O	R-CO-CH ₃	1	7, 8, 9
C	R-Cl		1	10(a, б), 11(a, б), 12(a, б)

Схема 1

Так, при алкілюванні сполук (**1 - 3**) за допомогою EtI або *i*-PrI (**A**) за модифікованою методикою [10], в бензені, з додаванням Et₃N як акцептора HCl нами було отримано похідні за аміногрупою у 2-, 6-, 7-положенні відповідно (**4а, б - 6а, б**), при цьому вихід сполук (**4 а, б**) становив 79 і 75 %, (**5 а, б**) – 65 і 61 %, (**6 а, б**) – 68 і 71 %.

За наявності аміногрупи у молекулі заміщеного 1,4-нафтохінону відбувається зсув електронної густини в сторону нафтохіноїдного циклу з відповідною зміною заряду на атомах вуглецю у певному положенні. Аналізуючи експериментальні дані та результати квантово-хімічних розрахунків зарядів на атомах вуглецю та азоту за програмою HyperChem Profesional, можна зробити висновок, що реакційна здатність аміногрупи в реакціях алкілювання найвища при 7-му атомі вуглецю (**I**), дещо нижча активність аміногрупи у 6-му положенні (**III**) і найнижча у 2-положенні аміногрупи (**II**) (рис. 1).

У спектрі ¹H ЯМР одержаних сполук (**4 а, б - 6 а, б**) присутні сигнали при 8.00-7.03 м. ч., що свідчить про наявність протонів двох груп NH, при 9.64 і 6.79 м. ч. сигнали у вигляді двох синглетів, характерні для двох протонів бензенового кільця. В ІЧ-спектрі сполук (**4 а, б - 6 а, б**) спостерігається інтенсивна смуга поглинання в області 3200 см⁻¹, характерна для групи NH, та сигнали в області 1688-1648 см⁻¹, характерні для валентних коливань *n*-хіноїдних C=O груп.

Ацилювання аміногруп 7-аміно-2,3,6-трихлоро-1,4-нафтохінону (**1**), 2-аміно-3,6-дихлоро-1,4-нафтохінону (**2**), 2-N-морфоліно-3-хлоро-6-аміно-7-нітро-1,4-нафтохінонів (**3**) проводили ацетатним ангідридом за модифікованою нами методикою [10], з утворенням відповідних похідних (**7 - 9**). Аміни порівняно легко ацилюються при кімнатній температурі ацетатним ангідридом, який виступає і як ацилюючий агент, і як розчинник, у присутності каталітичної кількості H₂SO₄.

У результаті реакції було отримано N-ацильні похідні (**7 - 9**) з виходами 69, 84 і 75 %, відповідно, підтвердили залежність реакційної активності аміногрупи від положення у нафтохіноїдному циклі.

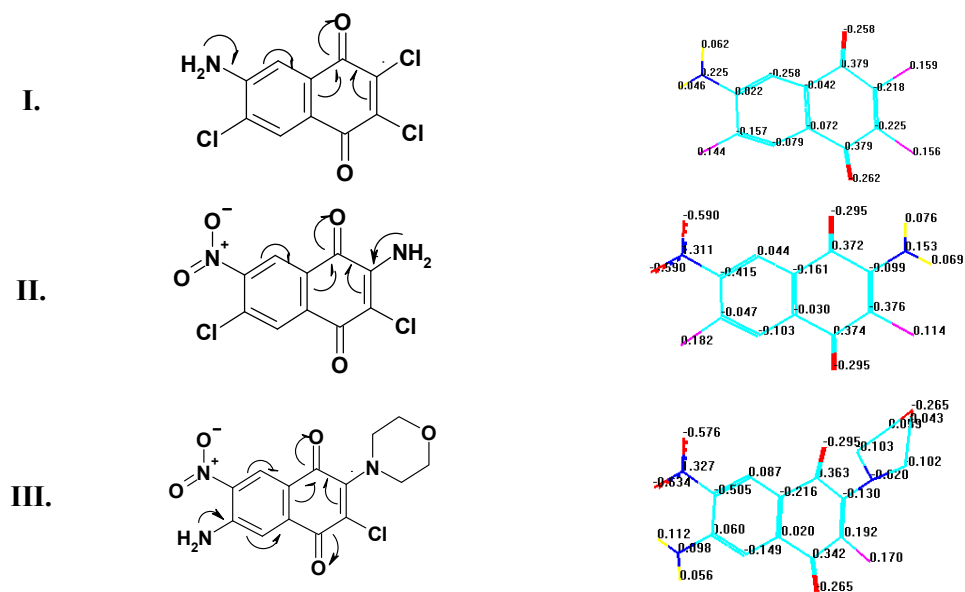


Рис 1. Квантово-хімічні розрахунки зарядів на атомах вуглецю та азоту 2-,6-,7-аміно- похідних 1,4-нафтохінонів за програмою HyperChem Professional

У спектрі ^1H ЯМР сполук (**7 - 9**) присутні сигнали при 9.64 і 6.79 м. ч., у вигляді двох синглетів, характерних для двох протонів бензенового кільця, синглети трьох протонів метильної групи при 2.20 м. ч.; синглети при 5.32 і 5.01 протонів NH-груп сполук (**7 - 9**) та в області 3.70-3.60 м. ч. – два мультиплети восьми протонів морфолінового фрагменту сполуки (**9**). В ІЧ-спектрі сполук (**7 - 9**) спостерігається інтенсивна смуга поглинання в області 3200 см^{-1} , характерна для протонів групи NH, в області 1350 см^{-1} , характерна для групи NO_2 , та смуга в області 1688 і 1648 см^{-1} , характерної для *n*-хіноїдних $\text{C}=\text{O}$ груп.

Синтез сульфініламідів та сульфоніламідів був проведений за модифікованою нами методикою [11]. Реакцію проводили в середовищі бензолу, з додаванням Et_3N як акцептора HCl . Виділяли сполуки (**10 а, б**), з виходами 58 і 60 %, (**11а, б**) – 71 і 67 %, (**12 а, б**) – 66 і 64 %, чим підтвердили залежність нуклеофільності аміногрупи від положення в нафтохіноїдному циклі.

У спектрах ^1H ЯМР сполук (**10 а, б - 12 а, б**) присутні сигнали при 12,66–11,41 м. ч. у вигляді синглетів, характерні для протонів NH-груп та сигнали при 9.64, 6.79 м. ч., у вигляді двох синглетів, характерні для протонів СН-груп хіноїдного кільця. В ІЧ-спектрі сполук (**10 а, б**) спостерігається інтенсивна смуга поглинання в області 3240 см^{-1} , характерна для коливань групи NH та смуги в області 1680 – 1646 см^{-1} , характерної для *n*-хіноїдних $\text{C}=\text{O}$ груп. У ІЧ-спектрі сполук (**11 а, б - 12 а, б**) крім вищезгаданих смуг спостерігаються інтенсивна смуга поглинання в області 1350 см^{-1} , характерної для групи NO_2 .

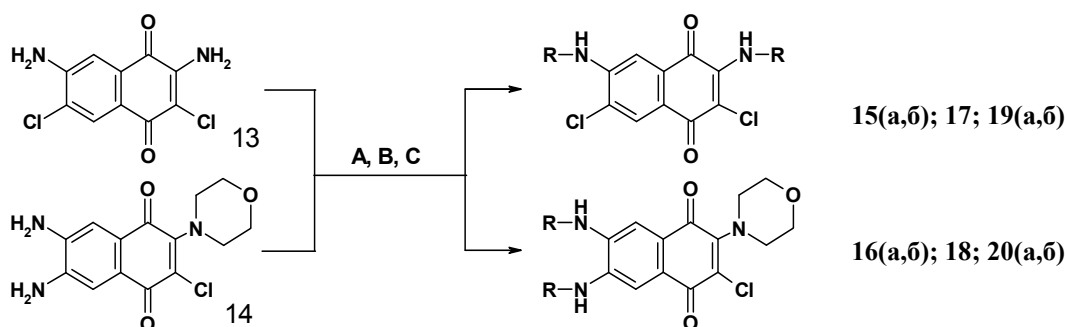
При взаємодії діамінопохідних в аналогічних умовах з 2-ма молями відповідного реагенту нами було отримано відповідні дизаміщені похідні (**15а, б - 16 а, б**).

Алкилуванням амінопохідних 1,4-нафтохінону (**13, 14**) одержано 7-діалкілопохідні (**15 а, б**) з виходом 43 і 45 %, що вказує на нижчу реакційну здатність аміногруп, ніж у 6,7-заміщених похідних (**16 а, б**), вихід яких 51 і 62 % відповідно.

Ацилюванням діамінів 2,7-діаміно 2,6-дихлоро-1,4-нафтохінону (**13**) та 6,7-діаміно-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінону (**14**) одержані діацильовані продукти (**17**) та (**18**) з виходами 55 і 59 %.

При взаємодії 2,7-діаміну (**13**) та 6,7-діаміну (**14**) з 2-ма молями сульфініламіду чи сульфоніламіду заміщення спочатку проходить по аміногрупі, яка знаходиться у 2-му положенні. Для отримання дизамінованих похідних 2,7-діаміно- (**17**) та 6,7-діаміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**18**) нами було проведено реакцію у жорсткіших умовах: як розчинник ми використовували DMSO, при 85–90 °С. Так нами було отримано сульфініл та сульфоніл похідні 2,7-діаміно- (**19 а, б**) та 6,7-діаміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (**20 а, б**) з виходами від 51 до 58 % (Схема 2).

У спектрі ^1H ЯМР сполук (**15 а, б – 16 а, б**) присутній сигнал при 8.00-7.03 м. ч., який свідчить про наявність протонів двох груп NH, при 9.64 і 6.79 м. ч. сигнали у вигляді двох синглетів, характерні для двох протонів бензенового кільця. В ІЧ-спектрі сполук (**15 а, б – 16 а, б**) спостерігаються інтенсивні смуги поглинання в області 3200 см^{-1} , характерні для групи NH, та сигнали в області $1688\text{-}1648\text{ см}^{-1}$, характерні для валентних коливань *n*-хіноїдних C=O груп.



Метод	Реагент	Замісник	Кількість молів	№ синтезованих сполук
A	R-I	Et-, <i>i</i> -Pr-	2	15 (а, б), 16 (а, б)
B	Ac ₂ O	R-CO-CH ₃	2	17, 18
C	R-Cl	R = Me(a); Me(б)	2	19 (а, б), 20 (а, б),

Схема 2

У спектрах ^1H ЯМР сполук (**17, 18**) присутні сигнали при 9.64 і 6.79 м. ч. у вигляді двох синглетів, характерні для двох протонів бензенового кільця та сигнали при 5.30–5.03 м. ч. у вигляді синглетів, характерні для протонів NH-груп. У ІЧ-спектрах сполук (**17, 18**) спостерігаються інтенсивна смуга поглинання в області 3200 см^{-1} , характерна для групи NH, та смуги в області 1680 і 1646 см^{-1} , характерної для *n*-хіноїдних C=O груп.

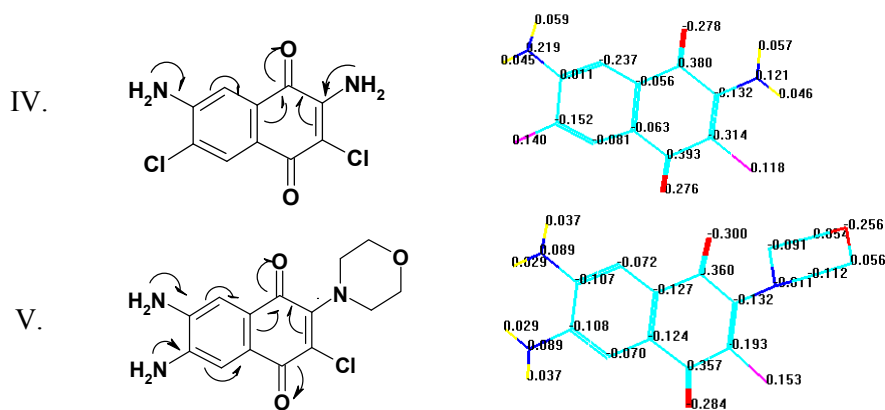


Рис. 2. Квантово-хімічні розрахунки зарядів на атомах вуглецю та азоту діамінопохідних 1,4-нафтохінонів за програмою HyperChem Profesional

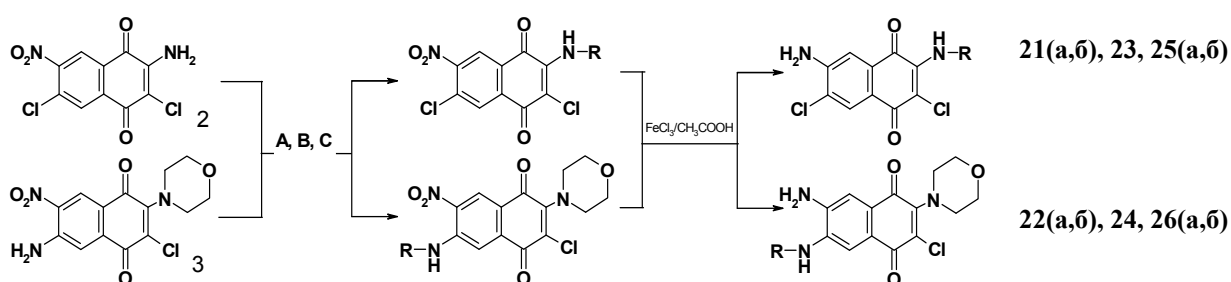
Було досліджено, що з більшими виходами за однакових умов реакції утворюються похідні за аміногрупою у 6-му та 7-му положеннях нафтохінону, оскільки заряди на атомах вуглецю у 6- та 7-му положеннях практично рівнозначні. Аміногрупа у 2-му положенні нафтохінону реагує набагато важче, що пояснюється її слабкою нуклеофільністю та різницею зарядів на атомах вуглецю у 2-му та 7-му положеннях нафтохіноїдного циклу (за рахунок зсуву електронної густини в сторону хіноїдного циклу) (рис. 2).

При заміщенні лише однієї аміногрупи ми використовували нітроамінопохідні 3-хлоро-1,4-нафтохінону (**2**) і (**3**) (Схема 3). Нітрогрупу синтезованих амінопохідних відновлювали заліза хлоридом (III) у водному розчині соляної кислоти, як розчинник для нітро-R-аміно-похідних 1,4-нафтохінону використовували етанол. Відновлення сполук відбувається через стадію утворення відповідної гідрохіноїдної структури, окиснення яких проводили барботуванням повітря у реакційну суміш в оцтовій кислоті.

Встановлено, що з більшими виходами за однакових умов реакції утворюються похідні за аміногрупою у 6-му положенні нафтохінону (65–74 %), що ще раз підтверджує раніше отримані результати.

У спектрі ^1H ЯМР сполук (**21 а, б** – **22 а, б**) присутні сигнали при 9.64 і 6.79 м. ч. у вигляді двох синглетів, характерні для двох протонів СН-груп бензенового кільця та сигнали при 5.32-5.01 м. ч. у вигляді синглетів, характерні для трьох протонів NH_2 - і NH -груп. У ІЧ-спектрі сполук (**21 а, б** – **22 а, б**) спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при 3460 і 3340 cm^{-1} , характерні для NH_2 -групи, в області 3200 cm^{-1} , характерної для поглинання групи $-\text{NH}-$, в області 1528 cm^{-1} , характерної для групи NO_2 , та сигнали в області 1684-1646 cm^{-1} , характерні для коливань p -хіноїдних $\text{C}=\text{O}$ груп.

У спектрі ^1H ЯМР сполук (**23, 24**) присутні сигнал при 9.64 і 6.79 м. ч., у вигляді двох синглетів, характерних для протонів бензенового кільця та сигнали при 9.73-8.15 м. ч. у вигляді синглетів, характерних для протонів NH_2 - і NH -груп, а також синглети трьох протонів метильної групи при 2.20 м. ч. та для продукту (**24**) в області 3.69–3.61 м. ч. – зсуви восьми протонів морфолінового фрагмента. У ІЧ-спектрі сполук (**23, 24**) спостерігаються характеристичні смуги поглинання в області 3448 і 3380 cm^{-1} , характерні для групи NH_2 ; в області 3280 cm^{-1} характерних для поглинань вторинної амідної $-\text{NH}-$ групи, при 1655 cm^{-1} – смуги коливань карбонільної групи ацетильного залишку, 1686 і 1648 cm^{-1} – асиметричні і симетричні хіноїдних $\text{C}=\text{O}$ груп.



Метод	Реагент	Замісник	Кількість молів	№ синтезованих сполук
A	R-I	Et-, <i>i</i> -Pr-	1	21(а, б), 22 (а, б)
B	Ac ₂ O	R-CO-CH ₃	1	23, 24
C	R-Cl	R = $\text{S}(=\text{O})_2$ -C ₆ H ₄ -Me(a); $\text{S}(=\text{O})_2$ -C ₆ H ₄ -Me(б)	1	25(а, б), 26(а, б)

Схема 3

У спектрах ^1H ЯМР сполук (**10a, б - 12a, б, 19a, б, 20a, б, 25a, б, 26a, б**) присутні сигнали при 12,66-11,41 м. ч. у вигляді синглетів, характерні для протонів NH-груп та сигнали при 9.64, 6.79 м. ч. у вигляді двох синглетів, характерні для протонів СН-груп хіноїдного кільця. У ІЧ-спектрі сполук (**10a, б - 12a, б, 19a, б, 20a, б, 25a, б, 26a, б**) спостерігаються інтенсивні смуги поглинання в області 3240 cm^{-1} , характерні для коливань групи NH та смуги в області 1680–1646 cm^{-1} , характерні для п-хіноїдних С=О груп. У ІЧ-спектрі сполук (**2-3**) крім вищезгаданих смуг спостерігається інтенсивна смуга поглинання в області 1350 cm^{-1} , характерна для групи NO_2 .

Прогнозована біологічна активність синтезованих речовин за програмою PASS. Для синтезованих речовин було проведено віртуальний біологічний скринінг за допомогою програми PASS Online. Робота програми PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances) основана на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з базової вибірки, що містить понад 45000 різноманітних біологічно активних речовин [12].

Аналіз отриманих даних PASS Online показав, що для більшості синтезованих сполук прогнозується висока антибактеріальна, противірусна, фунгіцидна, протидіабетична, противиразова, протиракова, протиастматична, антипаркінсональна, імуностимуляторна, нейропротекторна, гепатопротекторна, протиартритна активність. Крім того, сполукам із сульфінільною та сульфонільною групами властива висока протиневротична дія ($P_a=0,989 - 0,996$).

Отримані результати свідчать, що експериментальні дослідження біологічної активності 2,6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів є доцільними для пошуку нових препаратів із високою фармакологічною дією, з одного боку, та низькою токсичністю – з іншого.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що за однакових умов реакції положення аміногрупи доволі вагомо впливають на вихід кінцевого продукту. За наявності аміногрупи у молекулі заміщеного 1,4-нафтохінону відбувається зсув електронної густини в бік нафтохіноїдного циклу з відповідною зміною заряду на атомах вуглецю у певному положенні. 7-амінозаміщені похідні 1,4-нафтохінону дають виходи понад 75 %, 6-амінозаміщені – 60–70 %, а 2-амінозаміщені сполуки – 40–50 %. Встановлено, що за рахунок зсуву електронної густини в сторону хіноїдного циклу, аміногрупа в 2-му положенні 1,4-нафтохінону проявляє дуже слабкі нуклеофільні властивості.

1. F. Giroud, R. Milton, B. Tan, et al. *Simplifying Enzymatic Biofuel Cells: Immobilized Naphthoquinone as a Biocathodic Orientational Moiety and Bioanodic Electron Mediator* // *ACS Catal.* – 2015, 5, P. 1240–1244. 2. V. Tandon, D. Yadav, R. Singh, et al. *Synthesis and biological evaluation of novel (L)- α -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents* // *Bioorg. Med. Chem. Letters* – 2005. – No. 15. – P. 5324–5328. 3. S. Sandur, H. Ichikawa, G. Sethi et al. *Plumbagin (5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) Suppresses NF-B Activation and NF-kB-regulated Gene Products Through Modulation of p65 and I κ B α Kinase Activation, Leading to Potentiation of Apoptosis Induced by Cytokine and Chemotherapeutic Agents* // *J. Biological Chemistry* – 2006. – No. 25. – Vol. 281. – P. 17023–17033. 4. Fries K., Pense W., Peters O. *Uber lin Benzo-p-thiazino-chinone* // *Ber.* – 1928. – No. 61. – P. 1395–1401. 5. Бучкевич І. Р., Платонов М. О., Стасевич М. В., Лубенець В. І., Мусянович Р. Я. *Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону* // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка” Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2009. – № 644. – С. 111–114. 6. Шишкіна Р. П., Маматюк В. П., Фокин Е. И. *Сульфирование и сульфохлорирование 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона.* // *Изв. Сиб. Отд. АН СССР. Сер. Химия.* – 1984. – № 3. – С. 855–857. 7. Pingaew R., Prachayasittikul V., Worachartcheewan A. et al. *Novel 1,4-naphthoquinone-based sulfonamides: synthesis, QSAR, anticancer*

and antimalarial studies / *Euro. J. Med. Chem.* – 2015. – No. 103. – P. 446–459. 8. Buchkevych I., Stasevych M., Musyanovych R. et al. S- and N,S-Containing heterocycles based on sulfenyl chlorides of substituted 1,4-naphthoquinone // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2010. – Vol. 46(4). – P. 502–504. 9. Satheshkumar A., Elango K. Spectroscopic and theoretical studies on the nucleophilic substitution of 2,3-dichloronaphthoquinone with para-substituted anilines in solid state via initial charge transfer complexation // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* – 2012. – Vol. 98. – P. 378–383. 10. Ластухін Ю. О., Воронов С. А. Органічна хімія. – Львів: Центр Європи, 2001. – 864 с. 11. Bolibrukh K., Polovkovych S., Khoumeri O. et al. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety // *Scientia Pharmaceutica.* – 2015. – Vol. 83 (2). – P. 221–231. 12. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [електронний ресурс] / режим доступу до ресурсу: <http://www.way2drug.com/PASS Online/>.