

ун-ту "Львівська політехніка". – 1999. – № 361. – С. 89–92. 16. Гинзбург О.Ф., Петров А.А. Практикум с органической химии. Синтез и идентификация органических соединений. – М.: Высш. шк., 1989. – 318 с.

УДК 547.655.6

М.С. Курка, С.В. Половкович, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрux, В.П. Новіков
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

ВЗАЄМОДІЯ 1,4-НАФТОХІНОНУ З АМІНОМЕТИЛЕНБІСФОСФОНОВОЮ КИСЛОТОЮ

© Курка М.С., Половкович С.В., Губицька І.І., Болібрux Л.Д., Новіков В.П., 2008

Досліджено перебіг реакцій заміщення атома хлору 2,3 -дихлор-1,4-нафтохінону амінофосфоновим замісником. Розроблено зручні та ефективні препаративні методики синтезу монозаміщеного похідного 1,4-нафтохінону та калієвої солі на його основі.

Substitution reaction of chlorine of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone by aminophosphonic substituent was evaluated. Effective and suitable preparative methods of synthesis of monosubstituted derivative of 1,4-naphthoquinone and potassium salt on the base of it were developed.

Актуальність роботи. Нафтохінони відіграють важливу роль в органічній та фармацевтичній хімії, і завдяки своїм властивостям вивчені достатньо добре. Вони широко використовуються у медицині, сільському господарстві як фунгіциди, гербіциди, стабілізатори росту і є об'єктом широких досліджень. Речовини, синтезовані на основі похідних 1,4-нафтохінону, проявляють біологічну активність і зарекомендували себе як сполуки, що ефективно можуть застосовуватися у лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу головного мозку, атеросклерозу) і мають високу антиоксидантну, цитолітичну та цитостатичну активності. Однією з причин, що роблять перспективним пошук нових антигіпоксантив серед похідних 1,4-нафтохінону, є встановлення важливої фізіологічної ролі нафтохінонів в організмі тварин та людини [1].

Деякі природні протипухлинні антибіотики містять хіноїдне ядро, як, наприклад, дуже активний стрептонігрин, що є хінолінхіноном і який не містить звичайних цитотоксичних груп [2].

Амінофосфонові кислоти та похідні на їхній основі показали себе сполуками з широким спектром властивостей. Амінофосфонати отримані на основі алканоламінів та поліамінів, а також оксиалкілові естери амінофосфонових кислот, що містять окси- та аміногрупи, запропоновані як вогнестійкі поліоксикомпоненти у виробництві поліуретанів [3–9].

Негорючість, термічна та хімічна стійкість дають змогу використовувати деякі амінофосфонати як гідравлічні рідини, теплоносії, пластифікатори [10, 11]. Ці сполуки можуть бути використані також як поверхнево-активні речовини, емульгатори та екстрагенти.

Біологічна активність аміноалкільних фосфорорганічних сполук мало вивчена. Встановлено, що 2-аміноетилфосфорова кислота та деякі її похідні входять до складу білків і полісахаридів окремих морських тварин і нижчих організмів. Багато аміноалкільних фосфорорганічних сполук є малотоксичними для теплокровних. Значно більша токсичність для рослин та комах дає змогу використовувати деякі з них як інсектициди, фунгіциди, гербіциди, регулятори росту та дефоліанти. Низька токсичність аміноалкілфосфонових кислот і аміноалкілфосфонатів для теплокровних дає змогу використовувати їх як антибактеріальні засоби. Солі амінофосфонових кислот застосовують як рентгеноконтрастні речовини та для підвищення концентрації 5-окситетрацикліну у крові. Висока комплексо-

утворювальна здатність поліаміноалкілфосфонових кислот та іонів деяких важких металів дає змогу використовувати їх для лікування інтоксикацій, зумовлених наявністю цих металів в організмі.

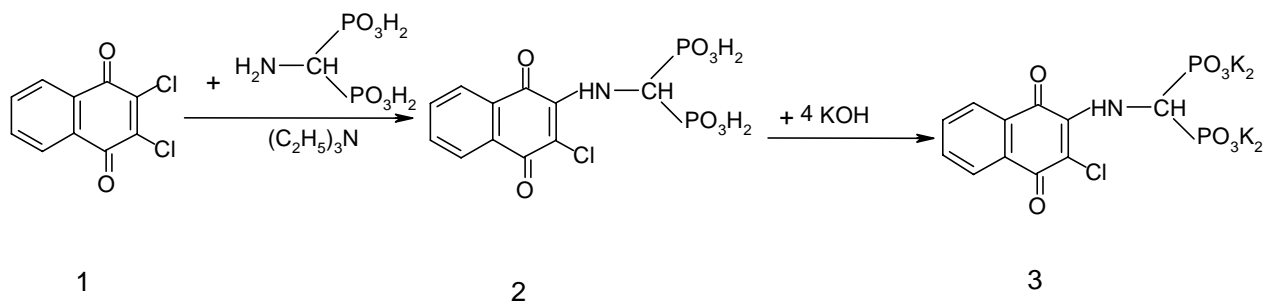
Мета роботи. Синтез амінофосфонових похідних 1,4-нафтохінону, вивчення фізичних та хімічних властивостей синтезованих речовин.

Наукова новизна. Розроблено зручні та ефективні препаративні методики синтезу амінофосфонових похідних 1,4-нафтохінону та методики одержання калієвих солей амінофосфонових похідних 1,4-нафтохінону.

Експериментальна частина. У цій роботі досліджували взаємодію 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з амінометилєнбісфосфоневою кислотою. Атоми хлору у молекулі нафтохінону є активними. Активність пояснюється зниженою електронною густиною на атомі вуглецю через те, що кисень відтягує електрони завдяки своїй більшій електронегативності. За рахунок особливостей будови амінофосфонових кислот, в яких міститься вільна аміногрупа, вони здатні взаємодіяти з атомом хлору 1,4-нафтохінону. При введенні амінофосфонових кислот у молекулу 1,4-нафтохінону використовуємо як каталізатор та акцептор HCl, триетиламін. Це зумовлено низьким значенням нуклеофільності аміногрупи у вільній амінофосфоновій кислоті, а саме можливістю існування у формі цвітер-йона. Однак під час нейтралізації сіль функціонує як основа. Утворення солі з триетиламіном зумовлює збільшення нуклеофільності аміногрупи і сприяє реакціям нуклеофільного заміщення у молекулі 1,4-нафтохінону.

Синтез виконували у водно-спиртовому середовищі, як акцептор HCl використовували триетиламін. Амінометилєнбісфосфонову кислоту розчиняли в метанолі з невеликою кількістю води під час нагрівання. Далі до реакційної суміші додавали 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон і продовжували перемішувати при нагріванні 45–50 °С протягом 3 год. Після охолодження реакційної маси утворений осад відфільтрували і висушували на повітрі.

Взаємодія 1,4-нафтохінону з амінофосфонієвою кислотою відбувалася за такою схемою:



Для подальших фармакологічних досліджень синтезовану сполуку 3-хлоро-(1,4-діоксонафта-лен-2-іл)-амінометилєнбісфосфону кислоту було переведено в калієву сіль.

Результати ТШХ (бутанол : оцтова кислота : толуол=2:1:2) свідчать, що вже через дві години в реакційній масі міститься достатньо низька концентрація вихідних реагентів.

Склад і будова продукту підтверджена даними елементного аналізу, ТШХ та ІЧ-спектрами. Наявність амінного фрагмента у цій сполуці підтверджена характерними смугами коливань при 3350–3310 см⁻¹. Наявність хіноїдних груп підтверджується інтенсивними смугами коливань при 1680–1660 см⁻¹, наявність фосфонового угруповання підтверджено смугами коливань при 1120–1110 см⁻¹.

Було здійснено фармакологічний і біологічний скринінг активності синтезованих сполук з використанням програми PASS. Отримані результати прогнозу виявили такий ряд ефектів синтезованих амінокислотних похідних: антиішемічний, діуретичний, антипротозоолітичний, мукопротекторний, антигельмінтний, що вказує на необхідність подальших експериментальних досліджень нових амінофосфонових похідних 1,4-нафтохінону як лікарських субстанцій.

Висновки: Досліджено перебіг реакцій заміщення атома хлору 1,4-нафтохінону амінометиленбісфосфоною кислотою.

Розроблено зручні та ефективні препаративні методики синтезу амінофосфонових похідних 1,4-нафтохінону та методики одержання калієвих солей амінофосфонових похідних 1,4-нафтохінону.

Здійснений попередній скринінг за допомогою програми комп'ютерного прогнозування біологічної активності PASS показав доцільність ведення досліджень у цьому напрямку.

1. Федуров В.В. Роль убіхінону в регуляції окислювальних процесів при гіпоксії. – К.: Наук. думка, 1978. – 319 с. 2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – М.: ООО “Издательство Новая волна”, 2002. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с. 3. Медведь Т.Я., Рудоміно М.В. Методы получения химич. реактивов и препаратов // ИРЕА. – М., 1969. – Вып. 18. – С. 32. 4. Пат. США 3076010 (1963). РЖХим / Т.М. Веck. E.N. Walsch.. – 1964. 24н138п. 5. Пат. 1094991 (1966). РЖХим. / К. Дукe, Н.Р. Мауо, L. Molinario, Англ. – 1969. – 16н150п. 6. Пат. США 3457333 (1969). G.R. Price. РЖХим. – 1970. – 16н160п. 7. Пат. США 3555124(1971). РЖХим. / Т.М. Веck, S.Mirviss. – 1971. – 20н168п. 8. Пат. США 3548038 (1970); РЖХим / Т.М. Веck. – 1971. – 17н153п. 9. Пат. США 3567801 (1971); РЖХим. / W. Stamm, S.L. Giolito. – 1972. – 1н89п. 10. Пат.1474920 (1967); РЖХим. / D. Balde, G. Nagy, Франц. – 1968. – 11с240п. 11. Англ.пат. 1183471 (1968); С.А., 71, 3466h (1969).

УДК 547.655.6

М.В. Русин, С.В. Хом'як, С.І. Троценко, З.В. Губрій, Н.Г. Марінцова
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук та біотехнології

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 1,2-НАФТОХІНОНУ

© Русин М.В., Хом'як С.В., Троценко С.І., Губрій З.В., Марінцова Н.Г., 2008

Синтезовано нові амінокислотні похідні 1,2-нафтохінону та їхні калієві солі. Здійснено ацилювання амінокислотних похідних 1,2-нафтохінону. Структуру одержаних сполук підтверджено даними елементного аналізу, тонкошарової хроматографії, УФ- та ІЧ-спектроскопії.