

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

New aminoacid derivates of 1,2-naphthoquinone and their potassium salts are synthesized. The reaction of aminoacid derivates with acetic anhydride are carried out. Physical and chemical properties of the got products are investigated.

Постановка проблеми. Сполуки, що синтезовані на основі 1,4-нафтохінону, вже довгий час достатньо добре вивчаються. Цікавим і перспективним, на наш погляд, є вивчення амінозаміщених 1,2-нафтохінонів, особливо амінокислотних похідних. Амінокислоти є попередниками або входять до складу багатьох сполук, які виконують важливі біологічні функції. Окрім білків, це гормони, вітаміни, коферменти, алкалоїди, порфірини, антибіотики, пігменти та медіатори. Ароматичні амінокислоти є попередниками багатьох алкалоїдів, зокрема морфіну, кодеїну і папаверину, а також інших речовин, які володіють високою біологічною активністю. Амінокислоти також відіграють роль попередників біологічно важливих сполук, які існують у вигляді коротких пептидів, наприклад, глутатіон. Поєднання в одній молекулі фрагментів 1,2-нафтохінону та амінокислоти має привести до нових фізіологічно активних речовин. Похідні цього класу сполук можуть володіти антиоксидантними, фунгіцидними, протираковими властивостями. Відомо, що амінокислоти відіграють центральну функціональну і структурну роль в білках. Тому хіноїдні амінокислотні похідні можуть використовуватись як будівельні блоки у синтезі нових препаратів потенційної терапевтичної цінності.

Мета роботи. Розроблення методів синтезу амінокислотних похідних 1,2-нафтохінонів та їхніх калієвих солей, а також їхнє ацилювання.

Аналіз попередніх досліджень та публікацій. Загалом дослідження взаємодії 1,2-нафтохінонів з амінами вивчені достатньо добре [1–3]. Синтези здійснювались як з ароматичними, так і з аліфатичними амінами. Однак умови ведення реакцій, які є характерними для цих амінів, не є характерними для амінокислот. Єдині дослідження, які поєднують амінокислоти та 1,2-нафтохінон, здійснювались з метою аналітичного визначення амінокислот [4, 5].

Взаємодія між 1,2-нафтохіноном, а також його похідних (1-3) з амінокислотою може проходити за двома шляхами. Вихід кінцевого продукту (5) залежить від типу замісника.

Наведена нижче схема показує, що за наявності у четвертому положенні атома хлору або молекули сульфонату натрію реакція буде відбуватись з виходом очікуваного продукту (5). У разі відсутності замісника спостерігається утворення амінокислотного похідного 1,2-дигідроксинафтохінону (4), під час окиснення якого киснем повітря утворюється у незначній кількості очікуваний продукт (5) (схема 1).

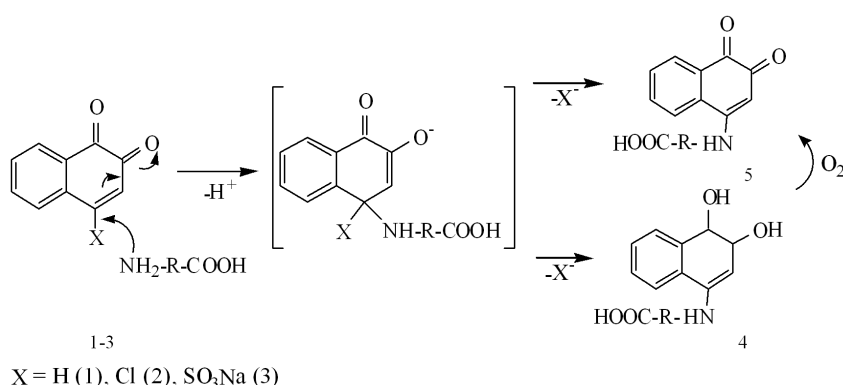


Схема 1

Продукт взаємодії амінокислот з 1,2-нафтохінонами (1-3) забезпечує широкий діапазон для подальших синтезів. Оскільки амінокислотні похідні утворюють сполуки, які містять різноманітні

пониження рН до 2 додавали до реакційної маси 50 мл 0,1 М розчину хлорводневої кислоти. Суміш витримували протягом доби за кімнатної температури. Осад, що випав, фільтрували, промивали водою, сушили. Продукти реакції частково розчинні в етиловому спирті, ацетоні та у воді, добре розчиняються в метиловому спирті.

4-Гліцин-1,2-нафтохінон 12: Вихід 81 %; т. пл. 268–270 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3315 (N-H), 3072–3012 (C-H аром.). Знайдено, %: С 61,12; Н 4,71; N 6,00. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$. Обчислено, %: С 62,39; Н 3,9; N 6,06.

4- β -Аланін-1,2-нафтохінон 13: Вихід 75 %; т. пл. 198–200 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3339 (N-H), 3072–3020 (C-H аром.), 2900 (C-H). Знайдено, %: С 62,12; Н 4,13; N 5,68. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$. Обчислено, %: С 63,67; Н 4,49; N 5,71.

4-Лейцин-1,2-нафтохінон 14: Вихід 70 %; т. пл. 202–205 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3329 (N-H), 3019–3042 (C-H аром.), 2756 (C-H). Знайдено, %: С 64,12; Н 4,36; N 4,55. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$. Обчислено, %: С 66,9; Н 5,92; N 4,88.

4-Серин-1,2-нафтохінон 15: Вихід 74 %; т. пл. 258–260 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3906 (O-H), 3329 (N-H), 3072–3010 (C-H аром.), 2970 (C-H). Знайдено, %: С 56,14; Н 3,12; N 5,30. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$. Обчислено, %: С 59,77; Н 4,21; N 5,36.

4-Метіонін-1,2-нафтохінон 16: Вихід 70 %; т. пл. 174–175 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3264 (N-H), 3072–3043 (C-H аром.), 3024 (C-H). Знайдено, %: С 57,14; Н 3,82; N 4,35. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$. Обчислено, %: С 59,01; Н 4,92; N 4,59.

4-Фенілаланін-1,2-нафтохінон 17: Вихід 85 %; т. пл. 208–210 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3411 (N-H), 3235, 3225 (C-H бенз. кільця), 3230, 3219 (C-H аром.), 3181 (C-H). Знайдено, %: С 68,94; Н 3,85; N 4,12. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$. Обчислено, %: С 71,03; Н 3,85; N 4,36.

Загальна методика ацилювання 4-амінокислотних похідних 1,2-нафтохінону 18-23: До 0,003 моля сполуки **3** додали 10 мл (0,1 моль) оцтового ангідриду. Реакційну масу перемішували при охолодженні протягом однієї години. Додавали кілька крапель сульфатної кислоти і перемішували, охолоджуючи упродовж трьох годин. Фільтрували, промивали водою, сушили. Продукти реакції нерозчинні у воді, добре розчиняються в метиловому спирті та ацетоні.

N-Ацетил-4-гліцин-1,2-нафтохінон 18: Вихід 90 %; т. топл 250–252 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3072-3041 (C-H аром.), 1760 (C=O), 1460 (C-H). Знайдено, %: С 61,12; Н 3,95; N 6,00. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$. Обчислено, %: С 61,54; Н 4,03; N 5,13.

N-Ацетил-4- β -аланін-1,2-нафтохінон 19: Вихід 91 %; т. топл 198–200 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3339 (N-H), 3072–3020 (C-H аром.), 2900 (C-H). Знайдено, %: С 60,45; Н 3,98; N 5,00. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$. Обчислено, %: С 62,72; Н 4,53; N 4,88.

N-Ацетил-4-лейцин-1,2-нафтохінон 20: Вихід 70 %; т. топл 202–205 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3329 (N-H), 3019–3042 (C-H аром.), 2756 (C-H). Знайдено, %: С 61,23; Н 4,87; N 3,12. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$. Обчислено, %: С 65,65; Н 5,78; N 4,26.

N-Ацетил-4-серин-1,2-нафтохінон 21: Вихід 74 %; т. топл 258–260 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3906 (O-H), 3329 (N-H), 3072–3010 (C-H аром.), 2970 (C-H). Знайдено, %: С 55,98; Н 4,01; N 4,12. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$. Обчислено, %: С 59,41; Н 4,29; N 4,62.

N-Ацетил-4-метіонін-1,2-нафтохінон 22: Вихід 70 %; т. топл 174–175 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3264 (N-H), 3072–3043 (C-H аром.), 3024 (C-H). Знайдено, %: С 55,74; Н 5,01; N 5,13. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS}$. Обчислено, %: С 58,79; Н 4,9; N 4,03.

N-Ацетил-4-фенілаланін-1,2-нафтохінон 23: Вихід 85 %; т. топл 208–210 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3411 (N-H), 3235, 3225 (C-H бенз. кільця), 3230, 3219 (C-H аром.), 3181 (C-H). Знайдено, %: С 67,96; Н 3,85; N 3,13. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$. Обчислено, %: С 9,42; Н 4,68; N 3,86.

Загальна методика отримання калієвих солей 4-амінокислотних похідних 1,2-нафтохінону 24-29: До 0,003 моля сполуки **3** в 200 мл 50 % ізопропілового спирту додали 0,003 моля амінокислоти. Перемішували, нагрівали до 40 °С протягом двох годин. Суміш витримували упродовж доби за кімнатної температури, упарювали до невеликого об'єму, додавали 0,006 моль гідроксиду калію. Перемішували та нагрівали при 30 °С протягом чотирьох годин. Суміш витри-

мували протягом доби за кімнатної температури, фільтрували, промивали ацетоном. Продукти реакції добре розчиняються у воді, частково розчинні в етиловому спирті та ацетоні.

Калієва сіль 4-гліцин-1,2-нафтохінону 24: Вихід 88 %; т. топл 288–290 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3392 (N-H), 3171–3131 (C-H аром.). Знайдено, %: С 50,98; Н 2,56; N 5,00. С₁₂Н₈О₄НК. Обчислено, %: С 53,53; Н 2,97; N 5,2.

Калієва сіль 4-β-аланін-1,2-нафтохінону 25: Вихід 90 %; т. топл 239–240 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3336 (N-H), 3164–3137 (C-H аром.), 2940 (C-H) . Знайдено, %: С 53,56; Н 4,19; N 3,87. С₁₃Н₁₀О₄НК. Обчислено, %: С 55,12; Н 3,53; N 4,95.

Калієва сіль 4-лейцин-1,2-нафтохінону 26: Вихід 83 %; т. топл 280–281 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3327 (N-H), 3147–3103 (C-H аром.), 2969 (C-H) . Знайдено, %: С 57,41; Н 4,38; N 4,27. С₁₆Н₁₆О₄НК. Обчислено, %: С 59,07; Н 4,92; N 4,31.

Калієва сіль 4-серин-1,2-нафтохінону 27: Вихід 83%; т. топл 295–297 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3424 (O-H), 3391 (N-H), 3196–3169 (C-H аром.), 2947 (C-H). Знайдено, %: С 53,18; Н 3,16; N 4,35. С₁₃Н₁₀О₅НК. Обчислено, %: С 52,17; Н 3,34; N 4,68.

Калієва сіль 4-метіонін-1,2-нафтохінону 28: Вихід 80 %; т. топл 250–252 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3391 (N-H), 3156–3112 (C-H аром.), 3091 (C-H) . Знайдено, %: С 50,67; Н 3,67; N 3,67. С₁₅Н₁₄О₄НСК. Обчислено, %: С 52,48; Н 4,08; N 4,08.

Калієва сіль 4-фенілаланін-1,2-нафтохінону 29: Вихід 90 %; т. топл 275–277 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3392 (N-H), 3202–3182 (C-H бенз. кільця), 3172–3115 (C-H аром.), 3093 (C-H) . Знайдено, %: С 61,86; Н 4,2; N 2,84. С₁₉Н₁₅О₄Н. Обчислено, %: С 63,51; Н 3,9; N 3,9.

Висновки. У результаті досліджень встановлено закономірності, визначено оптимальні умови та способи одержання нових амінокислотних похідних 1,2-нафтохінону. На основі синтезованих речовин здійснено ряд хімічних реакцій з одержанням калієвих солей та ацильованих сполук амінокислотних похідних 1,2-нафтохінону. Встановлено будову усіх синтезованих сполук, яку підтверджено за допомогою елементного аналізу, тонкошарової хроматографії, УФ- та ІЧ-спектрів

1. Schresta-Dawadi P., Bitter S., Fridkin M., Rahimipour S. On the synthesis of naphthoquinonyl heterocyclic aminoacids // *Synthesis*. – 1996. – С. 1468–1472. 2. Kallmayer H., Kruppert C. Reactions between 1,2-naphthoquinones and arylhydrazines // *Pharmazie*. – 2000. – № 11. – С. 817–820. 3. Schmidt E. Reaction between amines and sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate // *Industr. Eng. Chem. Anal.* – 1939. – № 11. – С. 99–100. 4. Folin O. A system of blood analysis. III. A new colorimetric method for the determination of the amino acid nitrogen in blood // *J. Biol.Chem.* – 1922. – № 51. – С. 377–401. 5. Saurina J. Multivariate curve resolution applied to continuous-flow spectrophotometric titrations. Reaction between 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid // *Analytical Chemistry*. – 1995. – № 67. – С. 3722–3726.

ТЕХНОЛОГІЯ ПРОДУКТІВ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

УДК 66.095.132

Н.Я. Качмар-Кос, С.Р. Мельник

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології органічних продуктів

ЕСТЕРИФІКАЦІЯ АДІПІНОВОЇ КИСЛОТИ СПИРТАМИ С₂–С₃

© Качмар-Кос Н.Я., Мельник С.Р., 2008