

О. М. Фігурка, З. В. Губрій, О. З. Комаровська-Порохнявець, Г. Б. Шиян,
С. В. Хом'як, М. Ю. Кузнєцова*, Т. І. Галенова*, О. М. Савчук*, В. П. Новіков
Національний університет «Львівська політехніка»

* Київський національний університет імені Тараса Шевченка

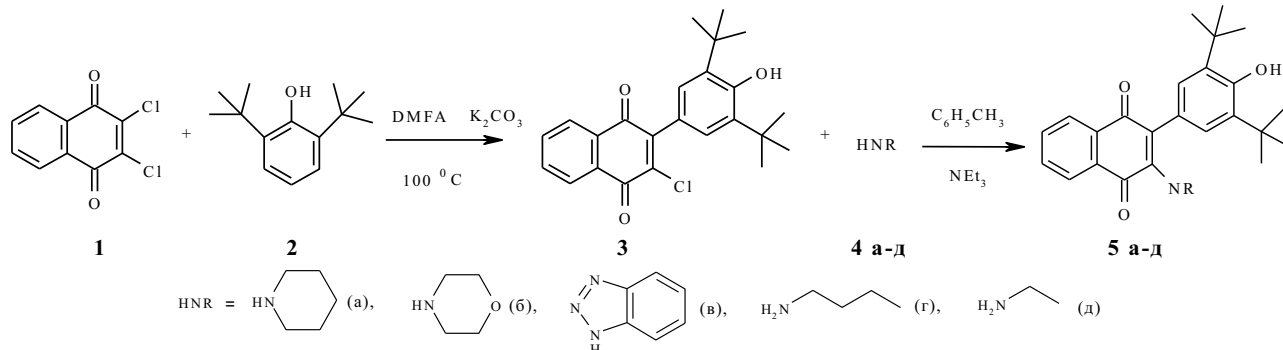
УДК 547.655.6+547.563.4

СИНТЕЗ АМІНОНАФТОХІНОНІВ З 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛЬНИМ ЗАМІСНИКОМ ТА ЇХ ТИРОЗИН ПРОТЕЇНКІНАЗА І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

Похідні нафтохінонів характеризуються різноманітною біологічною активністю [1], включаючи цитотоксичність до ракових клітин. Серед природних сполук похідні нафтохінону представлені, зокрема, вітаміном К, лапахолом, філохіноном [2]. Лапахол на даний час визнаний безперспективним в лікуванні через побічні токсичні ефекти, проте його похідні широко тестуються на різноманітні біологічні активності [3]. Найбільш значим фактором використання похідних 1,4-нафтохінону, як основи для синтезу нових потенційно біологічно активних структур, є здатність пригнічувати вільно-радикальні реакції, які призводять до проходження в організмі спонтанних ланцюгових реакцій окислення [4]. Амінопохідні 1,4-нафтохінону характеризуються широким спектром біологічної активності і помірною токсичністю [5].

Просторово екрановані феноли, зокрема похідні 2,6-ди-*трет*-бутил-фенолу, посідають одне з перших місць серед промислових антиоксидантів [6] і за своєю будовою та властивостями подібні до вітаміну Е. Ферменти циклооксигеназа-2 (COX-2) і 5-ліпоксигеназа (5-LOX) відіграють важливу роль у сприянні росту ракових клітин [7]. Встановлено, що сполуки з 2,6-ди-*трет*-бутил-фенолом виступають селективними інгібіторами як COX-2, так і 5-LOX ферментів і є ефективними в пригніченні росту ракових пухлин [8]. Для прикладу 3-гідрокси-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінон поєднує корисні властивості нафтохінонового фрагменту та екранованого фенолу - це інгібітор росту ракових клітин [9], а також високоактивний антиоксидант [10].

Як вихідну сполуку використовували 2-хлоро-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінон **3** [11], одержаний за модифікованою методикою з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1** і 2,6-ди-*трет*-бутилфенолу **2**.

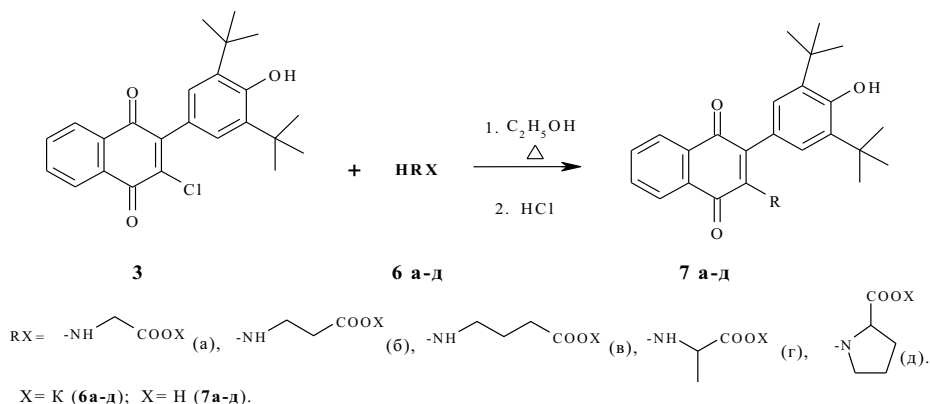


Як амінна компонента були вибрані первинні і вторинні аміни **4а-д**. Реакцію проводили при кип'ятінні в толуені 2-хлоро-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону **3**, відповідного аміну **4а-д** та з додаванням триетиламіну, як акцептора НСІ. Одержані сполуки є бордового **5а-в** та яскраво червоного **5г, д** забарвлення.

Зважаючи на особливу цінність і біологічну сумісність з живими організмами амінокислоти становлять безсумнівний інтерес, як складові для пошуку нових біологічно активних структур. З поміж амінокислотного ряду для першочергових взаємодій нами було обрано наступну групу аліфатичних амінокислот: α -гліцин, α -алінін, α -пролін, β -аланін та γ -аміномасляну кислоту.

Як відомо, нуклеофільність аміногрупи вільної амінокислоти в цвіттер-йонної формі настільки низька, тому заміщення атома хлору в 3-хлоро-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохіноні **3** на амінокислотний залишок не відбувається. З цієї причини даний синтез ми проводили в нейтральних умовах, з амінокислотами у вигляді солей, при нагріванні реакційної суміші протягом 4 годин. Амінокислоти нейтралізували гідроксидом калію і в результаті отримували їх солі **6 а-д**, котрі є нуклеофілами і реагують як основи, а не кислоти [12]. В результаті були одержані цільові 3-амінокислотнозаміщені-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінони **7 а-д** з високими виходами (35-54%).

3-Амінокислотозаміщені-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінони **7 а-д** достатньо легко можуть бути перетворені в солі, що змінить їхню розчинність у воді. Також одержані сполуки можуть бути піддані подальшим перетворенням, з метою синтезу абсолютно нових структур із певною біологічною активністю.



В ІЧ спектрах сполук **5а-д** та **7а-д** спостерігаються смуги поглинання, обумовлені присутністю просторово екранованого фенолу: вузька смуга поглинання при $3650\text{--}3630\text{ см}^{-1}$, характерна для валентних коливань гідроксилу екранованого фенолу, інтенсивна смуга при $2900\text{--}2850\text{ см}^{-1}$ - валентні коливання СН-зв'язку в метильних групах, смуги поглинання середньої інтенсивності при $1350\text{--}1320\text{ см}^{-1}$ - деформаційні коливання СН в метильних групах. В інтервалі $1265\text{--}1210\text{ см}^{-1}$ проявляються дві смуги поглинання середньої інтенсивності, що відносяться до коливань зв'язку Аг-ОН в просторово-екранованих фенолах, а також дві групи смуг в області $885\text{--}870$ і $830\text{--}815\text{ см}^{-1}$ (неплощинні деформаційні коливання тетразаміщеного бензенового кільця) [13]. Смуга коливання при 3352 см^{-1} відповідає валентним, а смуга при 1520 см^{-1} деформаційним коливанням вторинних NH-груп, окрім амінокислотного похідного з проліновим фрагментом **7д**. Поглинання нафтохінонового і фенольного фрагменту проявляється в вигляді двох пар піків при 1680 і 1640 см^{-1} (C=O) та 1600 і 1560 см^{-1} (C=C). Також в спектральних даних одержаних амінокислотних похідних відсутнє поглинання при 750 см^{-1} , що відповідає коливанням зв'язку C-Cl в 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонах [14], натомість наявні смуги поглинання при 1400 та 728 см^{-1} , які відповідають коливанням -CH₂- груп в сполуках **5г**, **5д**, **7а**, **7б**, **7в**, **7д**. Із збільшенням алкільного ланцюга в сполуках **5г**, **7б**, **7в**, **7д** спостерігається збільшення інтенсивності поглинання в області $3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ [15].

В усіх спектрах ПМР присутні сигнали метильних протонів *трет*-бутильних груп, що проявляються у вигляді синглетів при 1.4-1.5 м.ч. Синглети протонів ОН-групи проявляються при 5.20-6.45 м.ч., що характерно для екранованих фенолів. Протони нафтохінонового фрагменту проявляються в межах 8.6 – 7.6 м.ч. у вигляді двох мультиплетів [16]. Протони вторинної аміногрупи в сполуках **5г**, **5д**, **7а**, **7б**, **7в**, **7г** проявляються при 6.81 і 6.71 м.ч. відповідно. Сигнали карбоксильної групи сполук **7а-д** не проявляються, ймовірно, через уширення піку та через дейтерообмін з розчинником.

Вивчено фунгібактеріоцидну активність синтезованих сполук методом дифузії діючої речовини в агар на тест культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* за стандартною методикою [17].

Встановлено, що досліджувані сполуки проявляють вибіркочу антибактеріальну дію. Зокрема, речовини **5а**, **5б**, **5д**, **7а**, **7б** мають помірну бактерицидну активність щодо грам-позитивних бактерій *S. aureus*, *M. luteum* в концентрації 0,5%, про що свідчить діаметр зони затримки росту цих бактерій 13.4 – 15.7 мм. Найвищі показники бактерицидної активності характерні для сполуки **5г** щодо *M. luteum*, діаметр зони затримки росту цих бактерій становить 27 мм, а мінімальна бактериостатична концентрація рівна 62,5 мкг/мл та мінімальна бактерицидна концентрація – 125 мкг/мл. Проте, культура грамнегативних бактерій *E. coli* виявилась резистентною до дії всіх досліджуваних сполук **7а-д**, а сполуки **5а-д** мали помірну бактерицидну активність щодо *E. coli*.

Синтезовані сполуки **5а-д** і **7а-д** дослідили також на фунгіцидну дію методом серійних розведень. Встановлено, що сполук **5а-д** і **7г** проявили фунгіцидну дію на ріст дріжджових грибів *C.tenuis* в концентрації 250 мкг/мл.

В результаті подальших досліджень було проаналізовано здатність деяких синтезованих сполук, а саме: **5а**, **5г**, **7а-д** впливати на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ (ТПК-аз). Пошук молекул-модуляторів активності рецепторних ТПК-аз є надзвичайно актуальним і перспективним напрямком фармакологічної біохімії, оскільки порушення функціонування ферментів даної родини є частою причиною розвитку і прогресування різних патологічних станів, серед яких особливе місце займають онкологічні захворювання [18]. Плазматичні мембрани отримували з клітин м'язової тканини

здорових нелінійних щурів (230-250 г) за допомогою методу диференційного центрифугування [19]. Загальну фракцію мембранних білків виділяли шляхом солюбілізації у присутності 1% неіонного детергенту Тритон Х-100. ТПК-азну активність визначали методом імуоферментного аналізу, згідно рекомендацій [20]. Кінцеві концентрації досліджуваних сполук та ДМСО (розчинника) в інкубаційному середовищі становили 100 мкМ та 2% відповідно. З метою порівняння отриманих даних показник базальної ТПК-азної активності у присутності лише розчинника, 2% ДМСО, приймали за 100%.

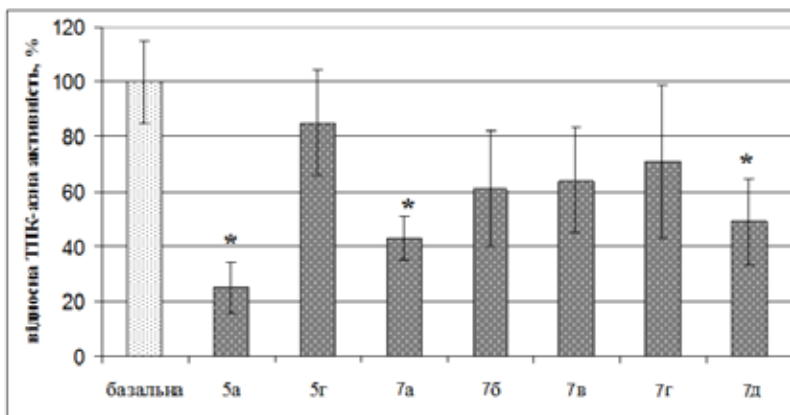


Рис. 1. Тирозинпротейнікиназна активність білків мембранної фракції за умов дії досліджуваних сполук у концентрації 100 мкМ ($M \pm m$; $n=6$)

- $P < 0.05$ різниці достовірні по відношенню до базальної активності (*t*-тест Ст'юдента)

Дослідження показали, що деякі з досліджуваних сполук чинять значний інгібуючий вплив на активність рецепторних ТПК-аз (рис. 1). Зокрема, сполуки **7а** та **7д** знижували ТПК-азну активності білків мембранної фракції на 57 та 51% відповідно. Більш потужний інгібуючий ефект, зниження базального рівня на 75%, був відмічений для сполуки **5а**. Однак інші, подібні за своєю структурою речовини, не мали здатності впливати на активність мембранозв'язаних ТПК-аз. Хімічні сполуки, які проявили себе як інгібітори ТПК-азної активності, є перспективними для подальших досліджень як фармакологічні агенти, що можуть бути ефективними у корекції патологічних станів, пов'язаних з надмірною активністю рецепторних ТПК-аз [21].

Експериментальна частина

ІЧ-спектри були записані на спектрофотометрі "Specord M-80" в таблетках з КВг. Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на спектрометрі "Varian VXR-300", хімічні зсуви ^1H виражені в шкалі відносно ТМС. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальність речовин здійснювали за допомогою ТШХ на пластинках "Silufol UV-254". Елементний аналіз сполук виконували на стандартному лабораторному обладнанні для мікроаналізу.

Загальна методика синтезу 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3-*N*-*R*-[1,4]нафтохінонів 5а-д.

До розчину 5 ммоль 2-хлоро-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону **3** в 10 мл толуену додавали 6 ммоль відповідного аміну **4а-д** та 6.5 ммоль триетиламіну. Кип'ятили впродовж 2 год., охолодили, відфільтрували, випарили розчинник у вакуумі, а залишок перекристалізували з ацетону.

2-[(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3-піперидин-1-іл-[1,4]-нафтохінон 5а. $T_{\text{пл.}}=168$ °С. Знайдено, %, С 78.32, Н 7.99, N 10.61; $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_3$. Обчислено, % С 78.17, Н 7.92, N 10.77. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3608(OH), 3040-2800(CH), 1688, 1672 (C=O), 1600, 1572 (C=C), 1408, 1340, 1124, 904, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц) 1.41 (с, CH, *t*-Bu, 18H), 1.54 (м, CH, 6H) 2.88 (ш.с, CH_2 , 4H); 5.28 (с, OH, 1H); 7.06 (с, Ph, 2H); 7.65 (м, Ar, 2H); 8.06 (м, Ar, 2H).

2-[(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3-морфолін-1-іл-[1,4]-нафтохінон 5б. $T_{\text{пл.}}=171$ °С. Знайдено, %, С 75.31, Н 7.49, N 14.06. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4$. Обчислено, % С 75.14, Н 7.43, N 14.30. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3600(OH), 3040-2800(CH), 1680, 1676(C=O), 1596 (C=C), 1404, 1320, 1116, 896, 732. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц) 1.47 (с, CH, *t*-Bu, 18H); 2.97 (т, CH, 4H); 3.97 (т, CH, 4H); 5.32 (с, OH, 1H); 7.07 (с, Ph, 2H); 7.67 (м, Ar, 2H); 8.59 (м, Ar, 2H).

2-Бензотриазол-1-іл-[(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-[1,4]-нафтохінон 5в. $T_{\text{пл.}}=184$ °С. Знайдено, %, С 75.30, Н 6.25, N 8.62. $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, % С 75.13, Н 6.10, N 8.76. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3604(OH), 3040-2800(CH), 1678 (C=O), 1608(C=C), 1400, 1320, 1246, 894. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц) 1.38 (с, CH, *t*-Bu, 18H); 4.72 (с., OH, 1H); 7.19 (с., Ph, 2H); 7.61 (м., Ar, 2H); 7.84 (м., Ar, 2H); 8.23 (м., Ar, 2H); 8.32 (м., Ar, 2H).

2-Бутиламіно-3-[(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-[1,4]-нафтохінон 5г. $T_{\text{пл.}}=131$ °С. Знайдено, %, С 77.72, Н 3.09, N 8.25. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$. Обчислено, % С 77.56, Н 8.14, N 3.23. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3000-2800(CH),

1684, 1668 (C=O), 1612(C=C), 1404, 1324, 904, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 0.69 (т., $J = 7.3$, CH, n -Bu, 3H); 1.01(кв., CH, n -Bu, 2H); 1.22 (т., CH, n -Bu, 2H); 1.41 (с., CH, t -Bu, 18H); 2.56 (кв., CH, n -Bu, 2H); 6.48 (с., OH, 1H); 6.71 (с., NH, 1H); 6.91 (с., 2H, Ph); 7.65 (т., $J = 7.5$, Ar, 1H); 7.74 (т., $J = 7.5$, Ar, 1H); 7.97 (дд., $J = 16.8$, 7.6, Ar, 2H).

2-[3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл]-3-етиламіно-[1,4]-нафтохінон 5д. $T_{\text{пл.}}=128$ °C. Знайдено, %, C 77.20, N 7.84, H 3.31. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3$. Обчислено, % C 77.02, N 7.71, H 3.45. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3000-2800(CH), 1680, 1662 (C=O), 1608(C=C), 1412, 1328, 900, 724. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 1.22 (т., $J = 7.6$, CH_3 , 3H); 1.39 (с., CH, t -Bu, 18H); 3.56 (кв., CH_2 , 2H); 6.38 (с., OH, 1H); 6.81 (с., NH, 1H); 6.99 (с., 2H, Ph); 7.68 (т., $J = 7.4$, Ar, 1H); 7.76 (т., $J = 7.3$, Ar, 1H); 8.05 (дд., $J = 16.2$, 7.4, Ar, 2H).

Загальна методика синтезу 3-амінокислотозаміщених-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінонів 7 а-д.

Нагрівали при 70 °C 0.012 моль 3-хлоро-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону **3** з 0.012 моль відповідних солей аліфатичних амінокислот **6а-д** в етанолі впродовж 4 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Осад, що випав, очищали екстракцією із суміші вода-дихлорометан (1:1). Отриманий водний розчин солей осаджували хлороводневою кислотою та сушили. Одержано кристали оранжевого, червоного та фіолетового кольорів. Виходи - 35-54%.

[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл]аміноетанова кислота 7а. $T_{\text{пл.}}=187-189$ °C. Знайдено, %: C 71.58, H 6.63, N 3.29. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Обчислено, %: C 71.70, H 6.71, N 3.22. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3632, 3338, 3056, 1722, 1672, 1576, 1504, 1345, 1292, 1236, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 8.11 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 8.04 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.69 (1H, т., $J=7.6$, CH, Ar); 7.60 (1H, т., $J=7.6$, CH, Ar); 7.19 (2H, с., CH-Ar); 6.63 (1H, ш. с., NH); 5.24 (1H, с., OH); 4.02 (2H, с., CH_2); 1.43 (18H, с., t -Bu).

3-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл]амінопропіонова кислота 7б. $T_{\text{пл.}}=157-159$ °C. Знайдено, %: C 72.06, H 7.05, N 3.04. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_5$. Обчислено, %: C 72.14, H 6.95, N 3.12. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3560, 3352, 2936, 1720, 1680, 1632, 1592, 1568, 1504, 1432, 1344, 1296, 1232, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 8.12 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 8.01 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.76-7.62 (2H, м., CH, Ar); 7.11 (2H, с., CH-Ar); 6.34 (1H, ш. с., NH); 5.23 (1H, с., OH); 3.72 (2H, т., $J=6.8$, 3- CH_2); 3.26 (2H, т., $J=6.8$, 2- CH_2); 1.44 (18H, с., t -Bu).

4-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл]амінобутиратна кислота 7в. $T_{\text{пл.}}=191-193$ °C. Знайдено, %: C 72.58, H 7.06, N 3.05. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5$. Обчислено, %: C 72.55, H 7.18, N 3.02. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3632, 3328, 2956, 1704, 1672, 1568, 1520, 1248, 1292, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 8.12 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 8.06 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.72 (1H, т., $J=7.6$, CH, Ar); 7.62 (1H, т., $J=7.6$, CH, Ar); 7.06 (2H, с., CH-Ar); 5.94 (1H, уш.с., NH); 5.25 (1H, с., OH); 2.67 (2H, м., 4- CH_2); 2.07 (2H, т., $J=7.0$, 2- CH_2); 1.61 (2H, м., 3- CH_2); 1.44 (18H, с., t -Bu).

1-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл]-піролідиніл-2-карбонова кислота 7г. $T_{\text{пл.}}=134-136$ °C. Знайдено, %: C 71.19, H 7.00, N 3.07. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_5$. Обчислено, %: C 71.14, H 6.95, N 3.12. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3632, 2952, 2760, 1728, 1680, 1632, 1600, 1568, 1520, 1456, 1336, 1232, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 8.13 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.99 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.73-7.59 (2H, м., CH, Ar); 7.12 (2H, с., CH-Ar); 5.97 (1H, ш. с., NH); 5.22 (1H, с., OH); 4.34 (1H, кв., $J=7.1$, CH); 1.69 (3H, д., $J=7.1$, CH_3); 1.41 (18H, с., t -Bu).

2-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл]амінопропіонова кислота 7д. $T_{\text{пл.}}=133-136$ °C. Знайдено, %, C 72.98, H 7.08, N 3.07. $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5$. Обчислено, % C 73.24, H 6.99, N 2.95. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3632, 2944, 2912, 2416, 1744, 1696, 1332, 1304, 1272, 816, 724, 696. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.), J (Гц): 8.10 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.98 (1H, д., $J=7.5$, CH, Ar); 7.72-7.59 (2H, м., CH, Ar); 7.22 (2H, с., CH-Ar); 5.23 (1H, с., OH); 4.99 (1H, м., 2-CH); 2.79 (2H, м., 5- CH_2); 2.35 (2H, м., 3- CH_2); 1.80 (2H, м., 4- CH_2); 1.41 (18H, с., t -Bu).

РЕЗЮМЕ

Одержано нові потенційно біологічно активні сполуки шляхом взаємодії 3-хлоро-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону з вторинними та первинними амінами, а також амінокислотами. Експериментальними біологічними дослідженнями виявлено високу антибактеріальну та фунгіцидну активності окремих синтезованих сполук. За результатами дослідження впливу на мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ деякі із одержаних сполук є інгібіторами тирозинкіназ.

РЕЗЮМЕ

Новые потенциально биологически активные соединения получены взаимодействием 3-хлоро-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1,4-нафтохинона с вторичными и первичными аминами, а также аминокислотами. Экспериментальными биологическими исследованиями установлено высокую антибактериальную и фунгицидную активность отдельных синтезированных соединений. По результатам

исследования влияния на мембраносвязанных тирозиновых протеинкиназ отдельные из полученных соединений являются ингибиторами тирозинкиназ.

SUMMARY

New potentially biologically active compounds were received by reaction of 3-chloro-2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthoquinones with various amines and amino acids. Experimental biological studies revealed high antibacterial and fungicidal activity for some of the synthesized compounds. Some of synthesized compounds demonstrated high inhibitory activity against tyrosine kinase.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жунгиету Г. И. Юглон и родственные 1,4-нафтохиноны / Г. И. Жунгиету, Л. А. Влад. – Кишнев, 1978. – 72 с.
2. Cytotoxicity of lapachol, β -lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cells / S. Sunassee, C. Veale, N. Shunmoogam-Gounden [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 62. – P. 98–110.
3. Synthesis of novel naphthoquinone aliphatic amides and esters and their anticancer evaluation / B. Kongkathip, S. Akkaramisamiyo, K. Namitapan [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2013. V. 60. – P. 271–284.
4. Бучкевич І. Р. Синтез та властивості 6,7-заміщених-1,4-нафтохінонів та одержання нових S-N-O-гетероциклічних сполук на їх основі / Дис. канд. хім. наук : 02.00.03. – Львів, 2010. – С. 37.
5. Біологічна активність амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / О. Б. Миколів, Л. Р. Журахівська, Н. Г. Марінцова [та ін.] // Вісник Національного медичного університету. – Вінниця, 2007. – № 11(2/2). – С. 791-792.
6. Ершов В. В. Пространственно-затрудненные фенолы / В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин. – М.: Химия, 1972. – 257 с.
7. Charlier C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. Charlier, C. Michaux // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – V. 38. – P.645–659.
8. Novel Dual Cyclooxygenase and Lipoxygenase Inhibitors Targeting Hyaluronan-CD44v6 Pathway and Inducing Cytotoxicity in Colon Cancer Cells / S. Misra, S. Ghatak, N. Patil [et al.] // Bioorg. Med. Chemistry. – 2013 (*in press*).
9. Wurm G. 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthoquinone als 5-Lipoxygenasehemmer // Arch. Pharm. – 1991. – V 324. – N. 8. – P.491–495.
10. Русских С. А. Нуклеофильное арилирование производных нафто- и антрахинонов 2,6-ди-*tert*-бутилфенолом / С. А. Русских, Л. С. Клименко, Е. П. Фокин // Журн. орг. химии. – 1983. – Т. 19. – Вып. 1. – С. 158–163.
11. Марінцова Н. Г. Синтез та властивості деяких фосфо- і сірковмісних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону // Дис. канд. хім. наук : 02.00.03. – Львів, 1997. – С. 9, 28, 42–50.
12. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Кулетьская. – М.: Высшая школа, 1971. – С. 263.
13. С.А. Русских / Нуклеофильное арилирование производных нафто- и антрахинонов 2,6-ди-*tert*-бутилфенолом // С. А. Русских, Л. С. Клименко, Е. П. Фокин // Ж. орг. химии. – 1983. – Т. 29. – Вып. 1. – С. 158-163.
14. Плиев Т. Н. / Идентификация алкилфенольных структур по инфракрасным и ультрафиолетовым спектрам / Т. Н. Плиев // Ж. прикл. спектроскопии. – 1970. – Т. 13. – С. 124-126.
15. Воловенко Ю. М. Ядерний магнітний резонанс / Ю. М. Воловенко, О. В. Туров. – К.: Перун, 2007. – 476 с.
16. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская. – М.: Медицина, 1972. – С. 91-93.
17. Paul M. K. Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer / M. K. Paul, A. K. Mukhopadhyay // Int. J. Med. Sci. 2004. – V. 1(2). – P. 101–115.
18. Рыбальченко В. К. Структура и функции мембран: Практикум / В. К. Рыбальченко, М. М. Коганов. – К.: Выща школа, 1988. – 312 с.
19. Takahashi N. Vascular Endothelial Growth Factor Induces Activation and Subcellular Translocation of Focal Adhesion Kinase (p125FAK) in Cultured Rat Cardiac Myocytes / N. Takahashi, Y. Seko, E. Noiri // Journ. of Amer. Heart Assoc. – 1999. – V. 84(10). – P. 1194–1202.
20. Lemmon M. A. Cell signaling by receptor tyrosine kinases / M. A. Lemmon, J. Schlessinger // Cell. – 2010. – V. 141(7). – P. 1117-1134.

Поступило до редакції 08.05.2014 р.

В. М. Яцюк, О. М. Василенко^{*}, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук
Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка
^{*} **Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м.Київ**

УДК 547.53:311.37

СОЛІ БІСДІАЗОНІЮ НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ *m*-ФЕНІЛЕНДІАМІНІВ В РЕАКЦІЯХ БРОМО- І ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ АМІДІВ АКРИЛОВОЇ ТА МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТ

Поряд з дослідженням різних аніоноідних реагентів та розширенням кола ненасичених субстратів, введених в реакції аніонарилювання, важливим напрямком є пошук нових ефективних арилюючих реагентів. В даному аспекті перспективними виявилися діазонієві солі на основі бензидину та його похідних [1-3].