

УДК 547.78+547.86+547.567

*І.Р. Бучкевич, М.С. Курка, В.Г. Червцова, А.С. Кривач, Н.Я. Монька, В.І. Лубенець,
В.П. Новіков*

СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ ЗАМІЩЕНОГО 1,4-НАФТОХІНОНУ

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

Описано синтез імідазольних систем на основі похідних 6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону, як конденсованих з нафтохіноїдним циклом, так і похідних, в яких гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом, з метою розширити спектр біологічно активних сполук та посилити їх дію за рахунок поєднання в молекулі імідазольного та нафтохіноїдного фрагменту. Було одержано ряд 6[(5-аміно-2,3-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-заміщених-4-іл-7-нітронафтохінонів, 2,7-дихлоро-6-(2,5-диметил-1*H*-пірол-1-іл)-3-*R*-4-іл-нітронафтохінонів і хіноксалінтіонові похідні заміщеного 1,4-нафтохінону. На підставі досліджень антимікробної та фунгіцидної активності встановлено, що введення в молекулу 1,4-нафтохінону додаткового амінотриазольного замісника у положенні 6 зменшує дію як на грамположитивні, так і на грамнегативні бактерії. Наявність пірольного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону підвищує активність проти грамположитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Присутність тіооксоамідного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону суттєво підвищує активність проти грамположитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Це слугує підґрунтям для подальшого пошуку антибактеріальних і протигрибкових хіміотерапевтичних засобів у рядах синтезованих сполук.

Ключові слова: нафтохінон, гетероцикл, імідазол, антибактеріальна активність, фунгіцидна активність.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-128-1-3-9

Вступ

Інтенсивний розвиток хімії гетероциклічних органічних сполук зумовлений їх важливим теоретичним і практичним значенням. Серед них відомо багато ефективних гербіцидів, фунгіцидів та інсектицидів з низькою токсичністю [1]. Відомі сполуки з вираженою антигістамінною, протисудомною, жарознижувальною, анестезуючою, протипухлинною активностями [2]. Було виявлено, що існують похідні 1,4-нафтохінону, які проявляють противірусну, протитуберкульозну, антибіотичну, антималярійну дію та можуть застосовуватись як лікарські препарати для лікування респіраторних захворювань [3]. Це значно розширює можливість використання синтезу гетероциклів у різноманітних хімічних перетвореннях, а також дає можливість передбачити наявність виняткових фізико-хімічних властивостей та біологічної актив-

ності широкого спектра дії, що визначає актуальність синтезу та дослідження сполук цього класу.

З іншого боку, гетероциклічні сполуки на основі похідних 1,4-нафтохінону, синтезовані зі сторони хіноїдного циклу, мають низку цінних властивостей і знайшли своє застосування як протипухлинні, антимікробні субстанції, барвники, каталізатори, лікарські засоби тощо [4].

Поєднання в одній молекулярній структурі хіноїдного і гетероциклічного фрагментів, на нашу думку, повинно призвести до одержання нових біологічно активних сполук з високою фізіологічною дією. Можливі два варіанти існування молекул гетероциклічних хінонів: гетероциклічна складова, введена в хіноїдну частину окремим фрагментом, і гетероциклічна складова, конденсована з бензеновим циклом.

Спрямований синтез речовин із заданою

будовою дозволяє одночасно вирішити декілька проблем. Реалізація такого підходу дає змогу здійснити найкоротшим шляхом синтез бажаної нової сполуки з передбаченими практично корисними властивостями. При виконанні таких нових досліджень майже завжди виникають труднощі, пов'язані з проблемами як теоретичного, так і експериментального характеру, вирішення яких, в свою чергу, вносить певний внесок в загальний розвиток сучасної органічної хімії.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу б[(5-аміно-2,3-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-N-заміщений-4-іл-7-нітронафтохінонів (2 а-в)

До суспензії (0,005 моль) 2-N-заміщеного 3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінону (1 а-в) в 30 мл DMF додали 0,54 г (0,005 моль) диціандіаміду, витримували при температурі 80°C протягом 4–5 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та фільтрували яскраво-червоний осад, кристалізували з толуену.

б[(5-Аміно-2,3-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-N-морфоліно-4-іл-7-нітронафтохінон (2а):

вихід 83%, $T_{пл.} = 172-178^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 3437, 3350, 3260 (NH_2 , NH); 1674, 1656(C=O); 1627(C=N); 1350(NO_2). 1H ЯМР DMSO d_6 (δ , м.ч.): 10,03 (5H, с, NH_2 , NH); 9,25 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,99 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,67 (1H, с, CH); 3,70–3,62 (8H, м, CH_2). $C_{16}H_{16}ClN_7O_5$. Розраховано, %: C 45,56, H 3,82, Cl 8,41, N 23,24. Знайдено, %: C 45,56, H 3,79, Cl 8,42, N 23,23.

б[(5-Аміно-2,3-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-N-піридино-4-іл-7-нітронафтохінон (2б):

вихід 85%, $T_{пл.} = 182-185^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 3440, 3365, 3272 (NH_2 , NH); 1676, 1650(C=O); 1634(C=N); 1348(NO_2). 1H ЯМР DMSO d_6 (δ , м.ч.): 10,02 (5H, с, NH_2 , NH); 9,24 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,99 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,67 (1H, с, CH); 3,41–3,32 (4H, м, CH_2); 1,59–1,51 (6H, м, CH_2). $C_{17}H_{18}ClN_7O_4$. Розраховано, %: C 48,64, H 4,32, Cl 8,44, N 23,35. Знайдено, %: C 48,68, H 4,33, Cl 8,45, N 23,33.

б[(5-Аміно-2,3-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-N-дибутиламіно-4-іл-7-нітронафтохінон(2в):

вихід 85%, $T_{пл.} = 180-181^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 3445, 3355, 3256 (NH_2 , NH); 1670, 1660(C=O); 1630(C=N); 1355(NO_2). 1H ЯМР DMSO d_6 (δ , м.ч.): 10,04 (5H, с, NH_2 , NH); 9,29 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,99 (1H, с, $CH_{аром}$); 6,67 (1H, с, CH); 3,63 (4H, т, CH_2); 1,93–1,86 (4H, м, CH_2); 1,44–1,35 (4H,

м, CH_2); 0,94 (6H, т, CH_3). $C_{20}H_{26}ClN_7O_4$. Розраховано, %: C 51,78, H 5,65, Cl 7,64, N 21,13. Знайдено, %: C 51,79, H 5,66, Cl 7,65, N 21,11.

Загальна методика синтезу 2,7-дихлоро-6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-R-4-іл-нітронафтохінонів (4 а-в)

До суспензії (0,005 моль) 2-N-заміщеного 3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінону (3 а-в) в 30 мл суміші толуену з етилацетатом (5:1) додали 0,57 г (0,005 моль) гептан-2,6-діону та каталітичну кількість *n*-толуенсульфо кислоти, витримували при 60–65°C протягом 4–5 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та фільтрували яскраво-червоний осад, кристалізували з толуену.

2,7-Дихлоро-6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-морфолін-4-іл-нітронафтохінон (4 а):

вихід 85%, $T_{пл.} = 208-210^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 1684, 1660(C=O). 1H ЯМР DMSO d_6 (δ , м.ч.): 8,47 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,42 (1H, с, $CH_{аром}$); 5,99 (2H, с, CH); 3,70–3,62 (8H, м, CH_2); 1,93 (6H, с, CH_3). $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_3$. Розраховано, %: C 59,27, H 4,48, Cl 17,50, N 6,91. Знайдено, %: C 59,25, H 4,50, Cl 17,52, N 6,92.

2,7-Дихлоро-6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-піридин-4-іл-нітронафтохінон (4 б):

вихід 84%, $T_{пл.} = 192-196^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 1680, 1658(C=O). 1H ЯМР DMSO d_6 (δ , м.ч.): 8,45 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,42 (1H, с, $CH_{аром}$); 5,98 (2H, с, CH); 3,40–3,32 (4H, м, CH_2); 1,93 (6H, с, CH_3); 1,59–1,51 (6H, м, CH_2). $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$. Розраховано, %: C 62,54, H 5,00, Cl 17,58, N 6,95. Знайдено, %: C 62,55, H 5,05, Cl 17,62, N 7,01.

2,7-Дихлоро-6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-дибутиламіно-4-іл-нітронафтохінон (4 в):

вихід 83%, $T_{пл.} = 178-180^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 1678, 1662(C=O). 1H ЯМР DMSO d_6 (δ , м.ч.): 8,50 (1H, с, $CH_{аром}$); 8,42 (1H, с, $CH_{аром}$); 5,98 (2H, с, CH); 3,63 (4H, т, CH_2); 1,94 (6H, с, CH_3); 1,91–1,86 (4H, м, CH_2); 1,44–1,35 (4H, м, CH_2); 0,94 (6H, т, CH_3). $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_2$. Розраховано, %: C 64,43, H 6,31, Cl 15,85, N 6,26. Знайдено, %: C 64,44, H 6,33, Cl 15,88, N 6,30.

Загальна методика синтезу 7-хлоро-8-R-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[г]хіноксалін-6,9-діонів (6 а-в) та 7-R-8-хлоро-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[г]хіноксалін-6,9-діонів (6' а-в)

До суспензії (0,005 моль) 2-N-заміщеного 3-хлоро-6,7-діаміно-1,4-нафтохінону (5 а-в) в 20 мл DMSO додавали 1,96 г (0,005 моль) N,N'-біс(4-метилфеніл)дитіооксаміду, витримували при 70–80°C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та

фільтрували темно червоний осад, кристалізували з толуену.

*7(8)-Хлоро-8(7)-морфоліно-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[*g*]хіноксалін-6,9-діон (6 а, 6' а):*

вихід 68%, $T_{пл.} = 224-226^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 3441, 3380 (NH₂); 3322 (NH); 1678–1549 (C=O). ¹H ЯМР DMSO *d*₆ (δ , м.ч.): 8,26 (3H, с, NH); 6,93 (1H, с, CH_{аром}); 6,78 (1H, с, CH_{аром}); 4,81 (1H, с, CH); 3,70–3,62 (8H, м, CH₂); 2,64 (4H, с, CH₂). C₁₇H₁₇ClN₄O₃S. Розраховано, %: С 51,97, Н 4,36, Cl 9,02, N 14,26, S 8,17. Знайдено, %: С 51,99, Н 4,35, Cl 9,01, N 14,23, S 8,20.

*7(8)-Хлоро-8(7)-піридино-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[*g*]хіноксалін-6,9-діон (6 б, 6' б):*

вихід 70%, $T_{пл.} = 214-216^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 3445, 3372 (NH₂); 3322 (NH); 1685, 1545 (C=O). ¹H ЯМР DMSO *d*₆ (δ , м.ч.): 8,27 (3H, с, NH); 6,91 (1H, с, CH_{аром}); 6,78 (1H, с, CH_{аром}); 4,81 (1H, с, CH); 3,40–3,32 (4H, м, CH₂); 2,63 (3H, с, CH₃); 1,59–1,51 (6H, м, CH₂). C₁₈H₁₉ClN₄O₂S. Розраховано, %: С 55,37, Н 4,90, Cl 9,07, N 14,33, S 8,20. Знайдено, %: С 55,32, Н 4,92, Cl 9,05, N 14,35, S 8,21.

*7(8)-Хлоро-8(7)-джибутиламіно-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[*g*]хіноксалін-6,9-діон (6 а, 6' а):*

вихід 65%, $T_{пл.} = 218-220^{\circ}C$, ІЧ, ν cm^{-1} : 3450, 3364 (NH₂); 3325 (NH); 1683, 1550 (C=O). ¹H ЯМР DMSO *d*₆ (δ , м.ч.): 8,26 (3H, с, NH); 6,96 (1H, с, CH_{аром}); 6,78 (1H, с, CH_{аром}); 4,81 (1H, с, CH); 3,63 (4H, т, CH₂); 2,65 (3H, с, CH₃); 1,93–1,86 (4H, м, CH₂); 0,94 (6H, т, CH₃). C₂₁H₂₇ClN₄O₂S. Розраховано, %: С 57,99, Н 6,26, Cl 8,15, N 12,88, S 7,36. Знайдено, %: С 58,01, Н 6,30, Cl 8,21, N 12,92, S 7,40.

Результати та обговорення

До цього часу синтези гетероциклів на основі 1,4-нафтохінону виконувались зі сторони бензольного циклу [5–7]. Введення NH₂-групи в 7- чи 6- положення нафтохінону дало можливість синтезу різноманітних гетероциклів зі сторони бензольного циклу [8]. Синтезовано імідазольні системи на основі похідних 6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону конденсовані з нафтохіноїдним циклом і похідні, в яких гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом з метою розширити спектр біологічно активних сполук та посилити їх дію за рахунок поєднання в молекулі імідазольного та нафтохіноїдного фрагменту.

Синтез 6[(5-аміно-2,3-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-N-заміщених-4-іл-7-нітронафтохінонів

Взаємодією 2-N-заміщеного-3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінону (1) з диціандіамідом було отримано ряд 6[(5-аміно-2,3-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-заміщених-4-іл-7-нітронафтохінонів (2 а–в). Ймовірно, формування триазольного циклу сполук (2 а–в) відбувається через проміжний 2-ціаногідрозин-1-карбоксімідамід (схема 1).

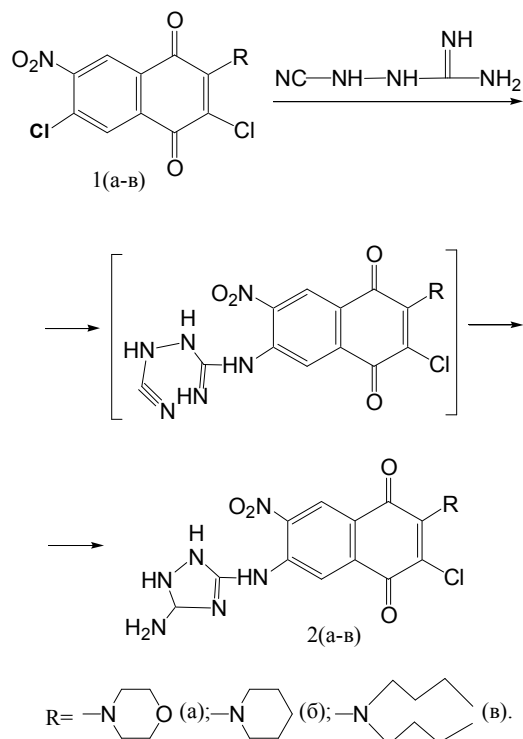


Схема 1

При аналізі ІЧ спектрів одержаних сполук (2 а–в) спостерігаються смуги поглинання NH₂ та NH груп триазольного циклу в діапазоні 3537–3350 cm^{-1} , крім цього в діапазоні 1674–1656 cm^{-1} смуги поглинання, властиві для *n*-хіноїдних C=O груп, на ділянці 1640–1627 cm^{-1} – піки, характерні для C=N груп триазольного циклу. Смуга при 1350 cm^{-1} відповідає NO₂ групі.

Синтез 2,7-дихлоро-6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-R-4-іл-нітронафтохінонів

Взаємодією 2-заміщених-3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінонів (3 а–в) з гептан-2,6-діоном в суміші толуену з етилацетатом, в присутності *n*-толуенсульфоїкислоти одержано 2,7-дихлоро-6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-R-4-іл-нітронафтохінони (4 а–в) (схема 2).

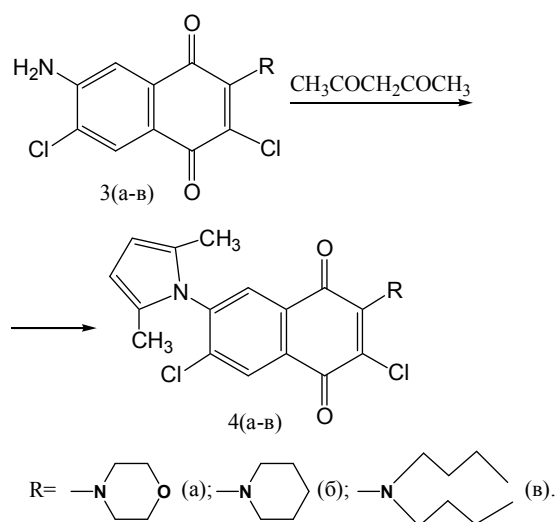


Схема 2

У спектрі ^1H ЯМР сполук (4 а–в) присутні синглети протонів при 8,47 і 8,42 м.ч., що характерні для протонів бензенного фрагменту, а також сигнали при 5,98 м.ч., які відповідають протонам піранового циклу. При 1,94 м.ч. спостерігається сигнал протонів обох CH_3 -груп піранового циклу.

Синтез 7(8)-хлоро-8(7)-R-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[g]хіноксалін-6,9-діонів

Взаємодією діамінів (5 а–в) з $\text{N,N}'$ -біс(4-метилфеніл)дитіооксамідом за вдосконаленою методикою в DMSO при $70\text{--}80^\circ\text{C}$ з високими виходами (70–80%) було одержано хіноксалінтіонові похідні заміщеного 1,4-нафтохінону (схема 3).

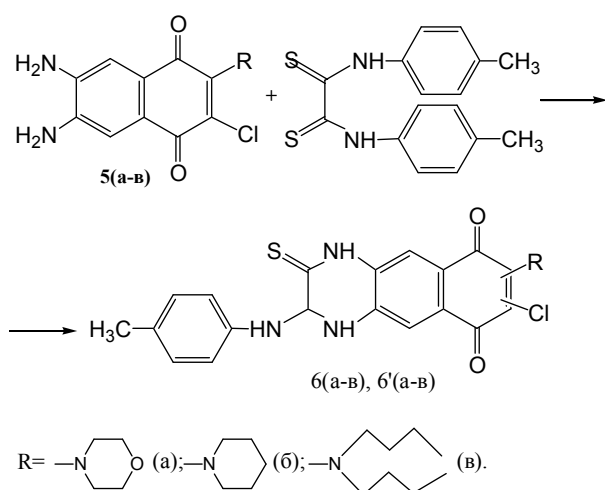


Схема 3

У спектрах ^1H ЯМР синтезованих сполук спостерігається подвоєння сигналів CH -протонів нафтохіноїдного фрагменту та сигналів протонів арильного фрагменту, що свідчить про утворення двох регіоізомерних продуктів: 7-хлоро-8-R-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[g]хіноксалін-6,9-діонів (6 а–в) та 7-R-8-хлоро-2-тіоксо-3-(p-толіламіно)-1,2,3,4-тетрагідробензо[g]хіноксалін-6,9-діонів (6' а–в).

В ІЧ спектрі даних сполук спостерігається інтенсивна смуга поглинання в діапазоні $1678\text{--}1548\text{ cm}^{-1}$, яка характерна для *n*-хіноїдних $\text{C}=\text{O}$ груп, а також на ділянці 3280 cm^{-1} , що відповідає $-\text{NH}$ -групам. У спектрі ^1H ЯМР сполук (6 а–в), (6' а–в) присутні сигнали протона при 10,03 м.ч., характерні для протона NH , та при 9,25–6,99 м.ч. – сигнал, характерний для двох протонів CH бензенного циклу.

Для синтезованих речовин було здійснено віртуальний біологічний скринінг за допомогою програми PASS Online [9]. Аналіз отриманих даних показав, що для більшості синтезованих сполук прогнозується висока антибактеріальна, противірусна, седативна, фунгіцидна, протидіабетична, противиразкова, протиракова, протиасматична, антипаркінсональна, імуностимулююча, нейропротекторна, гепатопротекторна, протиартритна активності. Для речовин, відібраних за програмою PASS з високою прогнозованою активністю, здійснено експериментальні дослідження антимікробної дії.

Антимікробну та протигрибкову активність вивчали методом лунок, використовуючи наступні штами мікроорганізмів: грампозитивні (*Staphylococcus aureus*), грамнегативні (*Escherichia coli*) бактерії та дріжджові гриби (*Candida tenuis*). Бактеріальну суспензію в кількості 0,1 мл рівномірно розподіляли по поверхні м'ясо-пептонного агару в чашках Петрі [10]. Чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 20–30 хв, після чого робили лунки, у які вносили розчин досліджуваної речовини відповідної концентрації (20 мкл робочого розчину на лунку). Чашки витримували при температурі $10\text{--}15^\circ\text{C}$ для дифузії речовини в середовище, а потім поміщали в термостат при 37°C . Як контроль використовували стандарти 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (ДХНХ) та оксацилін. Через 18–20 год виконували вимірювання зон пригнічення росту навколо лунок. Фунгістатичну дію досліджуваних препаратів спостерігали у концентраціях 0,01% протягом перших 48 год. Після 6 діб інкубації розвиток тест-мікрофлори спостерігався у всіх випадках.

Антибактеріальну та протигрибкову актив-

ності оцінювали за величиною діаметра зон затримки росту мікроорганізмів.

У результаті здійсненого скринінгу було встановлено, що частина сполук проявила помірно виражену антибактеріальну активність. Проте були відзначені речовини з яскраво вираженою активністю, про що свідчать дані (табл. 1).

Таблиця 1
Антимікробна активність синтезованих речовин

№ речовини	Діаметр зон затримки росту культур, мм		№ речовини	Діаметр зон затримки росту культур, мм	
	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>		<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
Контроль	15(0)	18(24)	2а	13–15	15–16
2б	13–14	16–17	2в	13–14	15–16
4а	20–23	28–29	4б	20–22	25–27
4в	19–21	25–26	6а	23–25	25–26
6б	22–23	28–30	6в	22–24	27–29

Як еталони порівняння були взяті ДХНХ та оксацилін, для яких діаметри зон затримки росту становлять для *St. aureus* – 18 та 24 мм, *E. coli* – 15 та 0 мм, відповідно.

St. aureus є високочутливим до досліджуваної концентрації сполук (4 а–в), (6 а–в) та (9 а–в), порівняно з оксациліном та ДХНХ, які в свою чергу проявляють вибірково дію на грампозитивні бактерії. Більшість досліджених сполук за антимікробною дією на грампозитивні мікроорганізми проявили вищу активність ніж ДХНХ та оксацилін. *E. coli* виявилася чутливою до сполук (2 а–в), (4 а–в), (6 а–в), (8 а–в) та (9 а–в), тоді як оксацилін не проявляє антимікробну активність стосовно цього штаму. Сполуки (6 а–в) та (9 а–в), мають вищі показники, ніж ДХНХ по дії на грамнегативні бактерії.

Виходячи з даних табл. 1, можна вивести наступну залежність між будовою та антимікробною дією досліджених сполук:

– введення в молекулу 1,4-нафтохінону додаткового амінотриазольного замісника у положенні 6 зменшує дію як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії;

– наявність пірольного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону підвищує активність проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів;

– наявність тіооксоамідного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону суттєво підвищує активність проти грампозитивних і грамнегатив-

них мікроорганізмів.

Фунгіцидну дію досліджуваних препаратів спостерігали у концентраціях 0,01% протягом перших 48 год. Після 6 діб інкубації розвиток тест-мікрофлори спостерігався у всіх варіантах.

Дані досліджень фунгіцидної активності синтезованих сполук наведені у табл. 2.

Таблиця 2
Фунгіцидна активність синтезованих речовин

№ сполуки	Діаметр зон затр. росту культур, мм	№ сполуки	Діаметр зон затр. росту культур, мм
	<i>C. tenuis</i>		<i>C. tenuis</i>
контроль	21–23	2а	25–26
2б	26–27	2в	27–30
4а	22–24	4б	24–25
4в	23–24	6а	28–29
6б	28–30	6в	27–29

У результаті здійснених досліджень було встановлено, що деякі з синтезованих сполук проявляють фунгіцидну активність вищу за ДХНХ.

Отже, здійснені дослідження дозволили виявити низку похідних зі значною активністю за відношенням до штамів *St. Aureus*, *E. Coli* та *C. tenuis*. Це може бути експериментальним обґрунтуванням для подальшого пошуку хіміотерапевтичних засобів у даних рядах сполук.

Висновки

У результаті здійснених досліджень нами було синтезовано низку нових 5-ти, 6-ти та 7-членних нітрогеновмісних гетероциклів заміщеного 1,4-нафтохінону, як конденсованих з нафтохіноїдним циклом, так і похідних в яких гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом.

Здійснені дослідження антимікробної та фунгіцидної активності дозволили виявити низку замісників для похідних 1,4-нафтохінону, які певним чином впливають на активність відповідних сполук за відношенням до штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Candida tenuis*. Це слугує підґрунтям для подальшого пошуку антибактеріальних і протигрибкових хіміотерапевтичних засобів у рядах синтезованих сполук.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *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 / Tandon V.K., Yadav D.B., Singh R.V., Chaturvedi A.K., Shukla P.K. // *Bioorg. Med. Chem. Letters* – 2005. – Vol.15. – No. 23. – P.5324-5328.

2. *Plumbagin* (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) suppresses NF- κ B activation and NF- κ B-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 / Sandur S.K., Ichikawa H., Sethi G., Ahn K.S., Aggarwal B.B. // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol.281. – No. 25. – P.17023-17033.

3. *Novel 1,4-naphthoquinone-based sulfonamides: synthesis, QSAR, anticancer and antimalarial studies* / Pingaew R., Prachayasittikul V., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol.103. – P.446-459.

4. *Pharmacological and biological evaluation of a series of substituted 1,4-naphthoquinone bioreductive drugs* / Phillips R.M., Jaffar M., Maitland D.J., Loadman P.M., Shnyder S.D., Steans G., Cooper P.A., Race A., Patterson A.V., Stratford I.J. // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol.68. – No. 11. – P.2107-2116.

5. *Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes* / Lozynskiy A., Zimenkovsky B., Karkhut A., Polovkovych S., Gzella A.K., Lesyk R. // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol.57. – No. 30. – P.3318-3321.

6. *Synthesis and evaluation of the antibacterial, antioxidant activities of novel functionalized thiazole and bis(thiazol-5-yl)methane derivatives* / Parasotas I., Anusevicius K., Vaickelioniene R., Jonuskiene I., Stasevych M., Zvarych V., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V., Belyakov S., Mickevicius V. // *Arkivoc.* – 2018. – Part III. – P.240-256.

7. *Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinones derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution* / Shakh Y.U., Romanenko I., Slesarchuk M., Syngaevsky V., Kovalchuk O., Bolibrukh K., Karkhut A., Bolibrukh L., Gubytka I., Komarovska-Porokhnyavets O., Polovkovych S., Novikov V. // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol.79. – No. 4. – P.650-654.

8. *Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону* / Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В. та ін. // *Вісник Нац. ун-ту «Львівська Політехніка»*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2009. – № 644. – С.111-114.

9. *PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [електронний ресурс]* / режим доступу: <http://www.way2drug.com/PASS Online/>.

10. *Широбоков В.П.* Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 952 с.

Надійшла до редакції 01.11.2019

SYNTHESIS OF CONDENSED NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES OF SUBSTITUTED 1,4-NAPHTHOQUINONE

I.R. Buchkevych, M.S. Kurka, V.G. Chervetsova, A.S. Krvavych, N.Ya. Monka, V.I. Lubenets, V.P. Novikov *

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

* e-mail: volodymyr.p.novikov@lpnu.ua

The paper reports the synthesis of imidazole systems based on derivatives of 6,7-substituted 1,4-naphthoquinone, both those condensed with the naphthoquinone cycle and the derivatives in which the heterocyclic component was introduced into the quinoid molecule as a separate fragment. The work was done in order to extend the spectrum of the biology action of the synthesized compounds due to the combination of imidazole and naphthoquinone fragment in a single molecule. A series of 6[(5-amino-2,3-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-amino]-3-chloro-2-substituted-4-yl-7-nitronaphthoquinones, 2,7-dichloro-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-R-4-yl-nitronaphthoquinones and thioxoquinoxalinic derivatives of substituted 1,4-naphthoquinone was synthesized. The conducted studies of antimicrobial and fungicidal activities showed that the introduction of an additional aminotriazole substituent at the position 6 into the molecule of 1,4-naphthoquinone reduces the effect on both gram-positive and gram-negative bacteria. The presence of a pyrrole cycle at the position 7 of 1,4-naphthoquinone increases the activity against gram-positive and gram-negative bacteria. The presence of a thioxoamide cycle at the position 7 of 1,4-naphthoquinone significantly increases the activity against gram-positive and gram-negative microorganisms. Thus, the obtained results may be used for further development of effective antibacterial and antifungal chemotherapeutic remedies.

Keywords: 1,4-naphthoquinone; heterocycles; imidazole; antibacterial activity; antifungal activity.

REFERENCES

1. Tandon V.K., Yadav D.B., Singh R.V., Chaturvedi A.K., Shukla P.K. 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. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, vol. 15, pp. 5324-5328.

2. Sandur S.K., Ichikawa H., Sethi G., Ahn K.S., Aggarwal B.B. Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) suppresses NF- κ B activation and NF- κ B-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. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, vol. 281, pp. 17023-17033.

3. Pingaew R., Prachayasittikul V., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. Novel 1,4-naphthoquinone-based sulfonamides: synthesis, QSAR, anticancer and antimalarial studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 103, pp. 446-459.

4. Phillips R.M., Jaffar M., Maitland D.J., Loadman P.M., Shnyder S.D., Steans G., Cooper P.A., Race A., Patterson A.V., Stratford I.J. Pharmacological and biological evaluation of a series of substituted 1,4-naphthoquinone bioreductive drugs. *Biochemical Pharmacology*, 2004, vol. 68, pp. 2107-2116.

5. Lozynskiy A., Zimenkovsky B., Karkhut A., Polovkovych S., Gzella A.K., Lesyk R. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes. *Tetrahedron Letters*, 2016, vol. 57, pp. 3318–3321.

6. Parasotas I., Anusevicius K., Vaickelioniene R., Jonuskiene I., Stasevych M., Zvarych V., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V., Belyakov S., Mickevicius V. Synthesis and evaluation of the antibacterial, antioxidant activities of novel functionalized thiazole and bis(thiazol-5-yl)methane derivatives. *Arkivoc*, 2018, part III, pp. 240–256.

7. Shakh Y.U., Romanenko I., Slesarchuk M., Syngaevsky V., Kovalchuk O., Bolibrukh K., Karkhut A., Bolibrukh L., Gubyska I., Komarovska-Porokhnyavets O., Polovkovych S., Novikov V. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinone derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 79, no. 4, pp. 650–654.

8. Buchkevych I.R., Platonov M.O., Stasevych M.V., Lubenets V.I., Musyanovych R.Ya. Syntez novykh azotovmisnykh pokhidnykh 2,3,6-trykhlor-1,4-naftokhinonu [Synthesis of novel nitrogen-containing 2,3,6-trichloro-1,4-naphthoquinone derivatives]. *Visnyk Natsionalnogo Universytetu «Lvivska Politekhnik»*. *Khimiya, Tekhnologiya Rechovyn ta Yikh Zastosuvannya*, 2009, no. 644, pp. 111–114. (in Ukrainian).

9. *PASS (Prediction of activity spectra for substances)*. Available from: <http://www.way2drug.com/PASS Online/>.

10. Shyrobokov V.P., *Medychna mikrobiologiya, virusologiya ta imunologiya* [Medical microbiology, virology and immunology]. Nova Knyga Publishers, Vinnytsya, 2011. 952 p.