

УДК 547.655.6+547.673.5

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК З ПРАКТИЧНО КОРИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ СЕРЕД S,N,O-ВМІСНИХ ХІНОЇДНИХ ПОХІДНИХ

Стасевич М.В., Зварич В.І., Лень Ю.Т., Мусянович Р.Я., Новіков В.П.

*Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

Приведені узагальнення досліджень з синтезу нових S-, N-, O-вмісних похідних 1,4-нафтохінону - сульфенілхлоридів, тіолів, сульфенамідів, сульфідів, сульфохлоридів, сульфонамідів, 2,6-N-заміщених-1,4-нафтохінонів, а також гетероциклічних систем на основі сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону, 2-аміно-3-карбетоксінафто[2,3-b]тіофен-4,9-діона, похідних 2,3,6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону та 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-9,10-антрахінону. Представлені кореляційні ряди «структура-антимікробна дія» для ряду тіолів, сульфенамідів, сульфідів, 2,3,6,7-заміщених-1,4-нафтохінонів та їх гетероциклів. Показано напрямки експериментальних досліджень синтезованих сполук з метою пошуку серед них речовин з практично корисними властивостями. Виявлено сполуки з антибактеріальною, протигрибковою та рістрегулюючою активністю, досліджено пероральну токсичність та ембріотоксичність на *Misgonyx fossilis* L.

Ключові слова: 1,4-нафтохінони, 9,10-антрахінони, гетероциклізація, біологічний скринінг.

ВСТУП

На сьогодні одними із найважливіших питань органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук і вивчення взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічних властивостей. Це викликано необхідністю створення ефективних лікарських субстанцій, зокрема, серцево-судинних, протипухлинних, антивірусних та інших. Найбільшу увагу, звісно, приділяють дослідженню вище згаданих питань на прикладах таких класів сполук, які досі не достатньо вивчені або є перспективними в плані практичного застосування.

Пошук нових біологічно активних речовин в ряду похідних 1,4-нафтохінону та 9,10-антрахінону ведеться протягом багатьох років, як за кордоном, так і в Україні. За цей час було виявлено значну кількість похідних 1,4-нафтохінону, які проявляють бактерицидну [1–3], фунгіцидну [4, 5] дію, можуть використовуватися як засоби захисту рослин [6, 7]. Були відзначені похідні 1,4-нафтохінону з протівірусною [8], протитуберкульозною [9], антибіотичною [10], антималярійною [11], протипухлинною [12–16] активністю, а також вони можуть застосовуватися як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань [17]. Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовуються при лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу головного мозку, атеросклерозу) і мають високу антиоксидантну [18], цитолітичну і цитостатичну активність [19].

Интерес до 9,10-антрахінону і його похідних обумовлений широкими можливостями отримання на їх основі речовин, необхідних сучасній техніці та медицині. Найбільшою мірою похідні антрахінону використовуються як барвники, а з розвитком нових галузей науки і техніки вони знайшли своє застосування в кольоровій фотографії та електрофотографії, лазерній техніці, рідкокристалічних і фотохромних матеріалах [20]. Серед ряду антрахінонів виявлені і біологічно активні сполуки. Досить велике число сполук антрахінонового ряду міститься в рослинах, мікроорганізмах [21], серед них - природні антибіотики антрацикліни [22] і кідаміцини [23]. Останнім часом похідні антрахінону активно почали завойовувати нові галузі застосування, зокрема як біологічно активні препарати, аналітичні реагенти [24–26], люмінофори [27], компоненти рідкокристалічних композицій, фотоматеріали, хімічні добавки до полімерних матеріалів і т. д [20].

Протягом багатьох десятиліть на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» успішно розвивається хімія хіноїдних сполук [28–36], у тому числі хімія гетероциклічних сполук на основі нафто- та антрахіноїдних похідних з метою пошуку серед ряду одержаних сполук речовин з практично цінними властивостями; встановлення залежності «структура-дія» на основі даних біологічного скринінгу; визначення перспективних сполук «сполук-лідерів» в ряду синтезованих хіноїдних похідних. В даній роботі представлені результати останніх років з синтезу та дослідження S,N,O-вмісних похідних заміщеного 1,4-нафтохінону та 9,10-антрахінону.

1. СУЛЬФЕНІЛЬНІ, СУЛЬФОНІЛЬНІ ТА 2,6-N-ПОХІДНІ 1,4-НАФТОХІНОНУ

Було розроблено препаративні методи синтезу нових похідних 1,4-нафтохінону – сульфенілхлоридів **2** [37], тіолів **1** [38, 39], сульфенамідів **4** [37], сульфідів **3** [40], сульфохлоридів **5** [41], сульфонамідів **6** [42] (схема 1, 2).

Синтез 2-заміщених-3-меркапто-1,4-нафтохінонів **1** (схема 1) був проведений взаємодією 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів [38, 39] з: сульфідом натрію у воді з наступним підкисленням реакційної суміші; тиосечовиною з подальшим лужним гідролізом ізогуранової солі і підкисленням реакційної маси; з тритіокарбонатом натрію з наступним підкисленням реакційної суміші; тиосульфатом натрію з наступним підкисленням реакційної суміші.

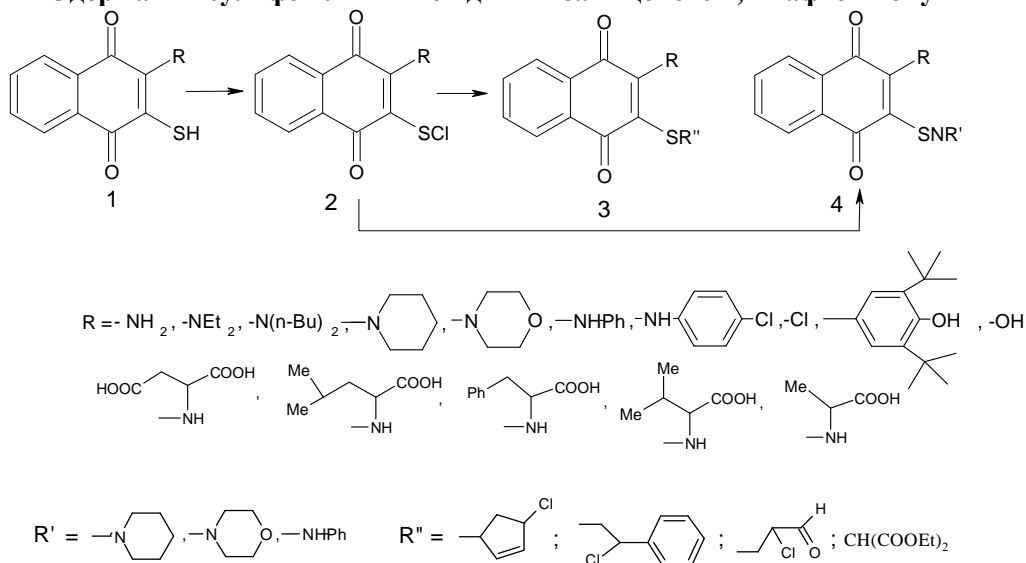
Синтез сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону **2** (схема 1) [37]. Досліджено хлороліз тіолів 1,4-нафтохінону **1** під дією трьох хлоруючих агентів - хлору, сульфурил хлориду і N-хлорсукцинїміду в присутності каталізаторів і без них. Встановлено, що високі виходи сульфенхлоридів спостерігаються при взаємодії тіолів з N-хлорсукцинїмідом або хлором в інертних розчинниках при кімнатній температурі.

Стирол та акролеїновий альдегід приєднувалися до сульфенілхлоридів заміщеного 1,4-нафтохінону за правилом Марковнікова з утворенням сульфідів **3**, а приєднання циклопентадієну відбувалося у положення 1 та 4 циклопентадієнового фрагменту [40].

Сульфенаміди 1,4-нафтохінону **4** (схема 1) [42]. Синтез сульфенамідів здійснювався взаємодією сульфенхлоридів **2** з піперідином, морфоліном та аніліном. Така реакція відбувалася швидко з високими виходами та в м'яких умовах.

Схема 1

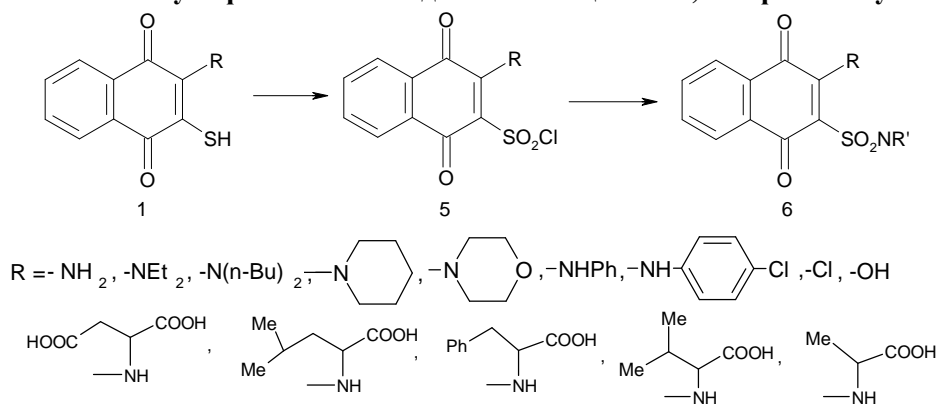
Одержання сульфенільних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону



Синтез сульфоніламідів **6** (схема 2) був проведений в толуені при нагріванні у присутності основи взаємодією сульфохлоридів **5**, одержаних з тіолів заміщеного 1,4-нафтохінону, з N-нуклеофілами з одержанням ряду нових сполук [42].

Схема 2

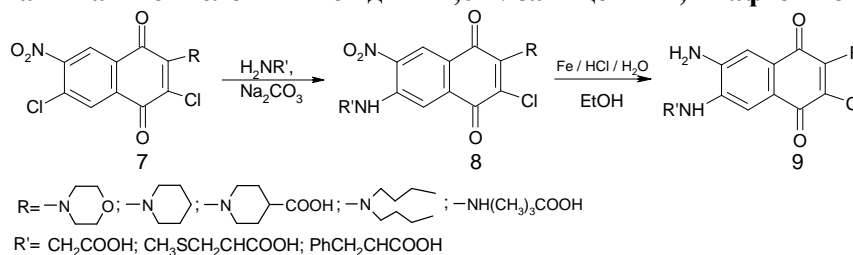
Синтез сульфенільних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону



Одержання 2,6-N-заміщених 1,4-нафтохінонів **2** було проведено взаємодією сполук **7** [43] з відповідними амінокислотами [44] (схема 3).

Схема 3

Одержання амінокислотних похідних 2,6-N-заміщених 1,4-нафтохінінів



Реакцію проводили методом трансфазного каталізу в присутності краун-етеру для іонів Na^+ у середовищі абсолютного етанолу в присутності Na_2CO_3 . Отримані сполуки **8** відновлювали залізом у присутності HCl в етиловому спирті (схема 3), в результаті чого утворювалися сполуки типу **9**.

2. ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ 1,4-НАФТОХІНОНУ ТА 9,10-АНТРАХІНОНУ

Синтез нових S,N,O-вмісних гетероциклічних хіноїдних похідних проводиться в наступних напрямках:

- гетероцикли на основі сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону (схема 4) [45].

Синтез біциклотіагептенових **12**, тіопіранових **13** і тіазинових **14** похідних 1,4-нафтохінону був проведений реакцією відповідних сульфенілхлоридів заміщеного 1,4-нафтохінону в присутності еквімолярних кількостей триетиламіну з циклопентадієном, диметилбутадієном і стиолом в хлороформі при температурі $-5 \div -10$ °C протягом 5 ч. У процесі реакції утворювалися проміжні нестійкі тіокетони **10** або імінітіокетони **11**, які *in situ* при взаємодії з циклопентадієном, диметилбутадієном і стиолом утворюють аддукти **12-14**. Регіоізомерні тіазіни **14** були розділені методом колонкової хроматографії (елюент - C_6H_6 : $\text{MeCOOEt} = 3 : 1$).

- похідні 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діона.

Взаємодією 2-аміно-4,9-діоксо-4,9-дигідронафто[2,3-b]тіофен-3-етилкарбоксилату **15**, одержаного в роботі [46], з дихлоротрифенілфосфораном були синтезовані 2-ариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діони **16** [47], на основі яких був отриманий ряд нових гетероциклічних сполук – піримідинтетраон **17**, піримідинтриони **18, 20** та оксазинтриони **19** (схема 5) [48].

- амінотіазольні похідні 6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону [48].

При взаємодії роданіду калію з 2-заміщеними-3,6-дихлоро-7-ациламіно-1,4-нафтохінонами **21** в ацетоні при $30-40$ °C утворюються SCN-похідні **22** (схема 6), які при дії 20% розчину NaOH та нагріванні впродовж 3 год. утворюють 2-аміно-7-хлоро-6-R-4-іл-нафто[2,3-d][1,3]-тіазол-5,8-діони **23**.

Схема 4

Синтез гетероциклів на основі сульфенілхлоридів 2-заміщеного-1,4-нафтохінону

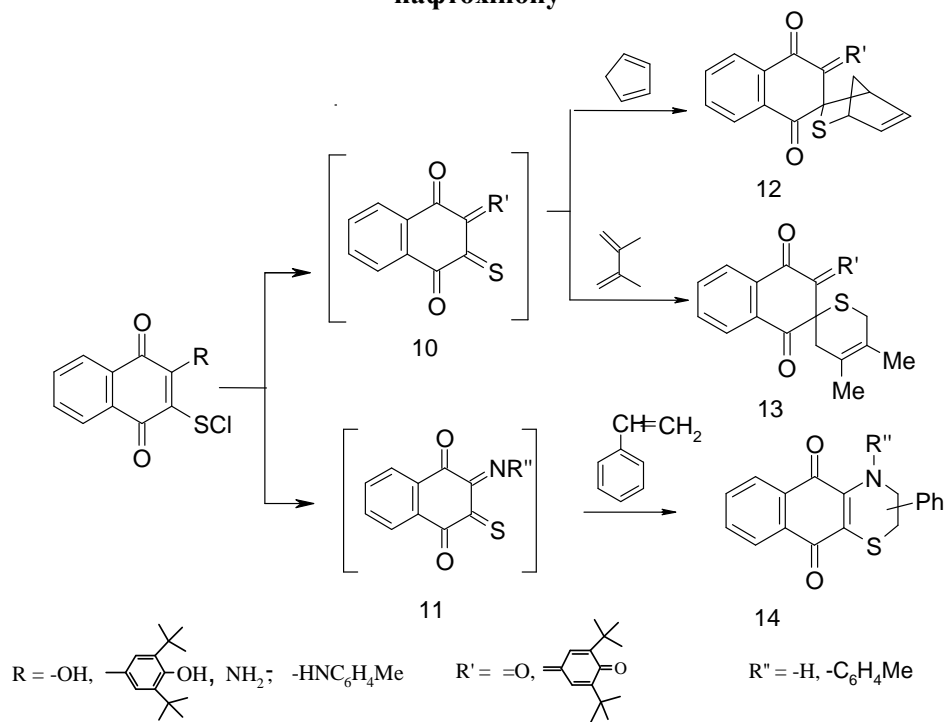


Схема 5

Синтез гетероциклів 2-ариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону

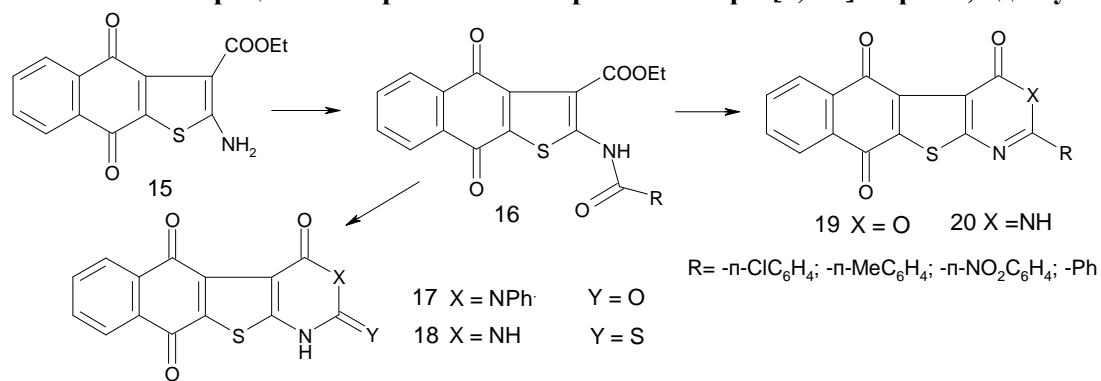
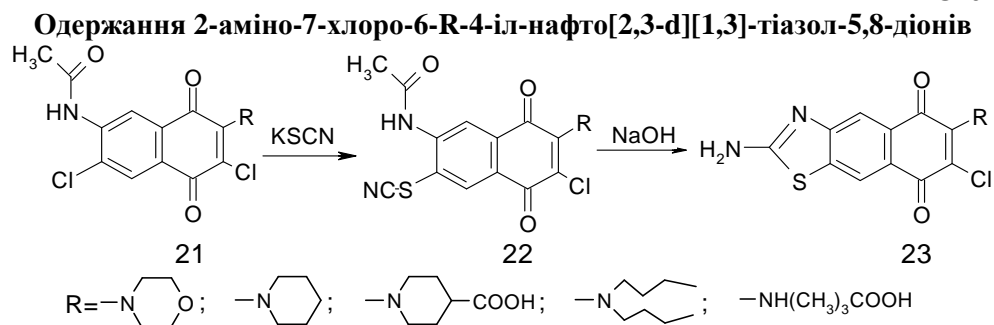


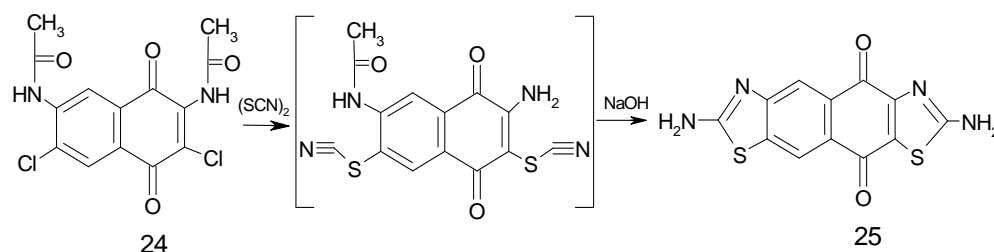
Схема 6



Для синтезу амінотіазолу **25** як родануючий агент використовували диродан. У цьому випадку заміщення відбувалося за двома атомами хлору в молекулі 2,7-диациламіно-3,6-дихлоро-1,4-нафтохінону **24**, в результаті чого утворювався 2,7-діаміно-1,8-дитіо-3,6-діазадициклопентанафтален-4,10-діон **25** (схема 7).

Схема 7

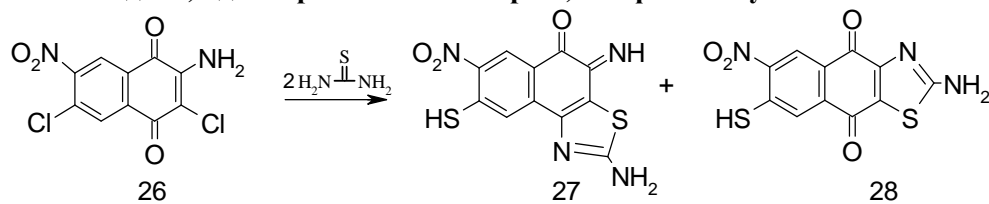
Синтез 2,7-діаміно-1,8-дитіо-3,6-діаза-дициклопентанафтален-4,10-діону



Синтез амінотіазольних похідних **27** та **28** зі сторони хіноїдного фрагменту був проведений взаємодією 2,6-дихлоро-3-аміно-7-нітро-1,4-нафтохінону **26** з тіосечовиною (схема 8).

Схема 8

Взаємодія 2,6-дихлоро-3-аміно-7-нітро-1,4-нафтохінону **20 з тіосечовиною**



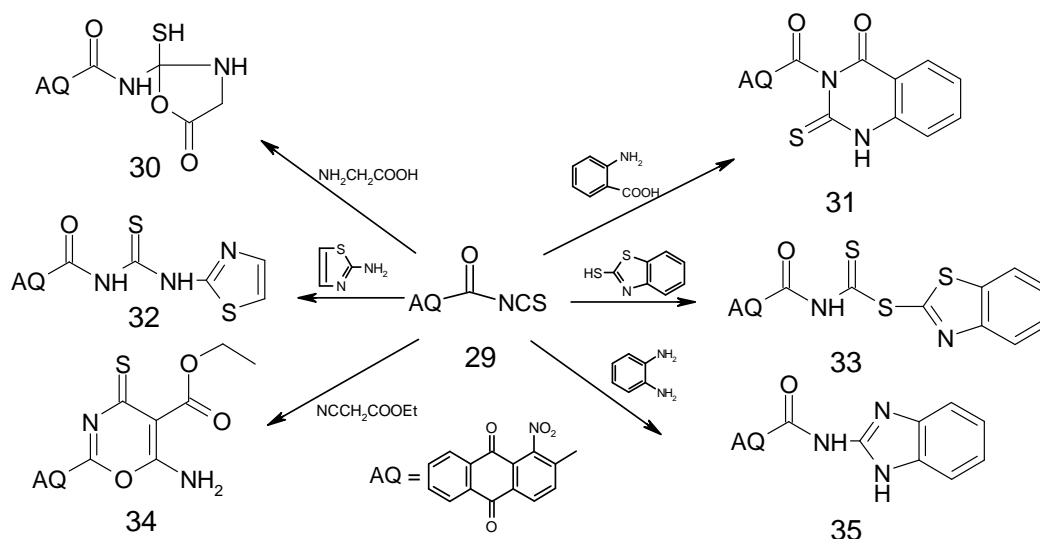
- гетероцикли на основі 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-9,10-антрахінону (схема 9) [49].

Нові ацильні похідні антрахінону з гетероциклічним фрагментом були одержані взаємодією 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-антрахінону-9,10 **29** з гліцином, 2-

амінобензойною кислотою, амінотіазолом, 2-меркаптобензтіазолом, *o*-фенілендіаміном та етиловим естером ціаноцтової кислоти.

Схема 9

Одержання гетероциклічних похідних 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-антрахінону-9,10



Було встановлено, що при взаємодії 1-нітро-9,10-антрахінон-2-карбонілізотіоціанату з: гліцином утворюється тіосечовинне похідне, яке циклізується в ацилоксалідонове похідне 9,10-антрахінону **30**; з *o*-фенілендіаміном - відбувається елімінація сірководню з утворенням ациламінобензімідазолу **35**; а одержання 6-аміно-2-(1-нітро-9,10-антрахінон-2-іл)-4-тіоксо-4Н-1,3-оксазин-5-карбосилату **34** проходить за рахунок внутрішньо-молекулярної циклізації.

3. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ ТА 9,10-АНТРАХІНОНУ

Перспективним напрямком для реалізації запланованого синтезу нових сполук є використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми *PASS Inet* [50]. Проведений комп'ютерний прогноз спектру біологічної активності синтезованих похідних заміщеного 1,4-нафтохінону показав перспективні напрямки досліджень ($P_a > 0,5$) синтезованих сполук, зокрема на антибактеріальну, фунгіцидну, токсичну, протипухлинну, кардіоваскулярну, протизапальну, протимікробну, акарицидну дію тощо, що стало основою для синтезу нових сполук в ряду хіноїдних похідних та пошуку серед них ефективних, насамперед протимікробних речовин.

Вивчення антимікробної активності синтезованих похідних 1,4-нафтохінону [38, 51, 52] та 9,10-антрахінону було проведено на штамах тест-культур: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium*

luteum, *Aspergillus niger*, *Candida tenuis* та *Candida albicans*. Експериментальний біологічний скринінг показав, що частина сполук виявила помірно виражену антимікробну активність, проте були відзначені речовини з яскраво вираженою антибактеріальною дією стосовно грампозитивних та грамнегативних бактерій та фунгіцидною активністю стосовно штамів грибів *A. niger* та *C. tenuis*, для яких були визначені ефективні концентрації. Одержані дані антимікробної активності досліджених сполук дозволили вивести кореляцію «структура – антимікробна активність» в рядах тіолів, сульфідів, сульфенамідів та 6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів [38, 51, 52] (Рис.1):

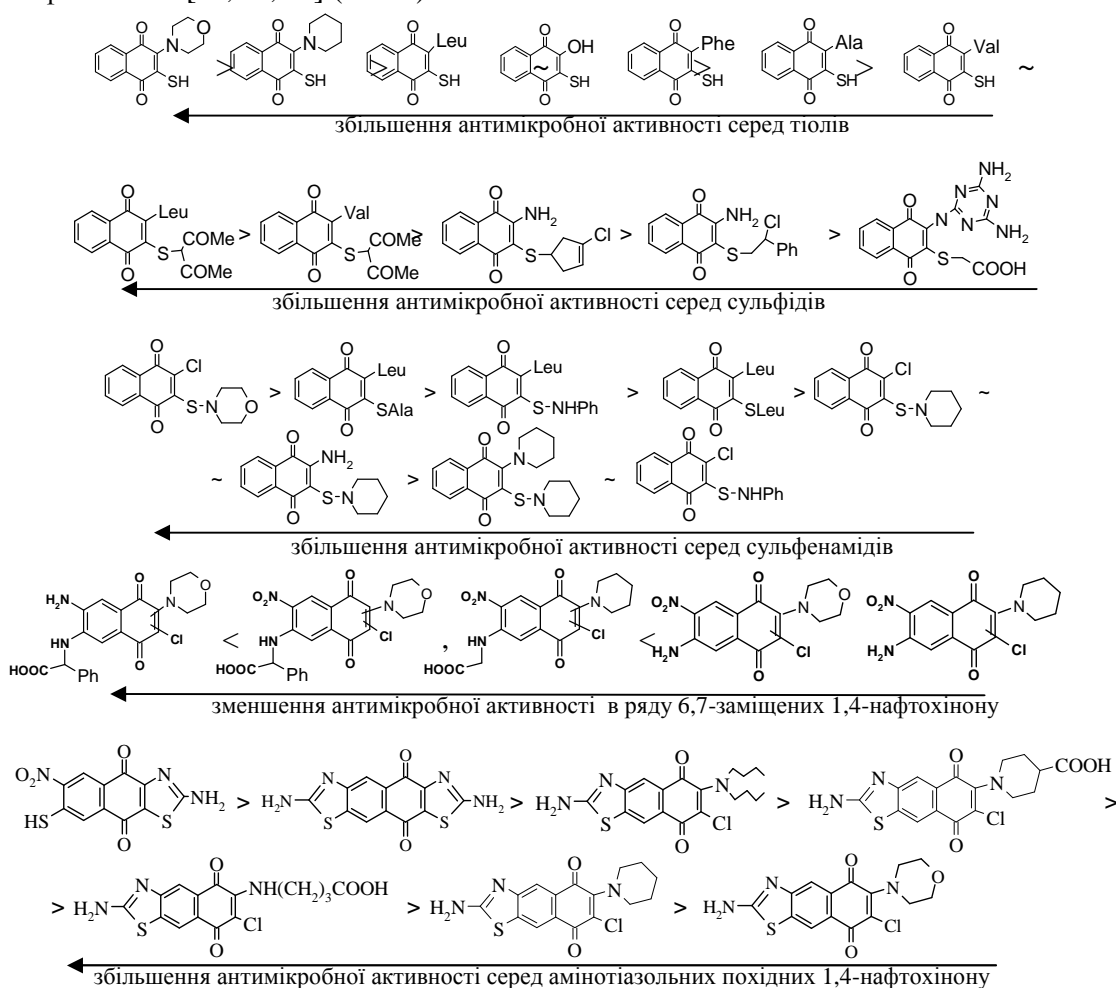


Рис.1. Кореляція «структура–антимікробна активність» в рядах тіолів, сульфідів, сульфенамідів та 6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів

Експериментальний скринінг ацильних похідних 9,10-антрахінону з гетероциклічними фрагментами на антимікробну активність виявив сполуки з

антибактеріальною дією стосовно *Staphylococcus aureus* та протигрибковою стосовно *Candida tenuis* [49].

Дослідження по визначенню рiстрегулюючої дiї показали, що досліджені похідні 1,4-нафтохінону є рiстрегуляторами і при дiї на насіння сiльськогосподарських культур таких як овес, крес-салат та *Allium cepa*, сприяють підвищенню їх схожості, збільшенню розміру проростків та біомаси, а також можуть бути запропоновані для створення засобів, які б одночасно могли запобігати грибовим і бактеріальним захворюванням рослин. Одержані дані досліджень синтезованих сульфідів та сульфенамідів 1,4-нафтохінону дозволили виділити перспективні «сполуки-лідери», для яких було проведено визначення гострої пероральної токсичності, які показали що серед досліджених речовин є мало- та середньотоксичні [51].

Для синтезованих амінокислотних та гетероциклічних похідних 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону були проведені дослідження ембріотоксичності та серед них виявлені сполуки типу **9**, зокрема 2-морфоліно-3-хлоро-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону та 2-піперідино-3-хлоро-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону, які в концентрації $1 \cdot 10^{-3}$ мкг/мл приводили до зупинки розвитку та подальшої загибелі зародків *Misqurnus fossilis* L. [44] В концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-7}$ та $1 \cdot 10^{-9}$ мкг/мл у незначній кількості зародків (менше 5%) спостерігалось нормальне формування зародкових клітин - закладання ЦНС, завершувався процес обростання жовтка бластодермою, рівномірне утворення бластомерів, зародки були витягнуті у довжину у 25% – спостерігався аномальний розвиток, для решти – спостерігалася загибель впродовж доби на певних етапах розвитку ембріонів. Зародки, які пройшли ці етапи розвитку були виявлені за умов впливу досліджуваних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, причому вплив піперідинового циклу викликав більшу ембріонотоксичність, ніж морфоліновий. Дослідження імідазольних циклів [44] з морфоліновим, дитретбутильним, аланіновим, метіоніновим та гліциновим фрагментами в концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-7}$ та $1 \cdot 10^{-9}$ мкг/мл показали, що дитретбутильний замісник викликає загибель ембріонів *Misqurnus fossilis* L. в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ мкг/мл, в той час, як морфоліновий фрагмент при наявності гліцинового замісника в імідазольному циклі в усіх досліджуваних концентраціях сприяє розвитку ембріонів, не викликаючи жодних морфологічних змін та у концентраціях $1 \cdot 10^{-7}$ та $1 \cdot 10^{-9}$ мкг/мл і підвищує здатність до виживання у порівнянні з контрольним дослідом, що пояснюється антимікробною дією одержаних сполук.

Аналіз теоретично (за програмою *PASS C&T*) та експериментально одержаних даних антибактеріальної, фунгіцидної активності та ембріонотоксичності синтезованих сполук показує, що комп'ютерний скринінг для багатьох сполук підтверджується результатами експериментальних біологічних та фізіологічних досліджень [52].

ВИСНОВКИ

1. Розглянуті шляхи одержання нових сульфуровмісних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону (тіолів, сульфенілхлоридів, сульфідів, сульфенамідів,

сульфохлоридів, сульфаніламідів), нітрогеновмісних похідних 2,3,6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону, а також S-,N-,O-вмісних гетероциклічних систем з 1,4-нафто- та 9,10-антрахіноїдним фрагментом.

2. Дані проведених експериментальних досліджень в ряду S-, N-, O-вмісних 1,4-нафтохінонів дозволили вивести кореляцію в ряду «структура – дія» та виділити перспективні «сполуки-лідери» серед синтезованих сполук.
3. Результати проведеної роботи свідчать як про наукову новизну, так і про практичну цінність отриманих результатів, що служить платформою для подальших досліджень за перспективними напрямками, зокрема на антимікробну та протипухлинну дію, передбачених комп'ютерним скринінгом, а також для розробки та створення нових безпечних субстанцій на їх основі.

Список літератури

1. Miyaki K. Antibacterial properties of 2-and 2, 3-disubstituted 1, 4-naphthoquinones / K. Miyaki , N. Ikeda, D. Mizuno // J. Pharm. Soc. Japan. – 1953. – Vol.73. – P. 961-969.
2. Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1, 4-naphthoquinones / V. Ambrogi, D. Artini, I. de Carneri [et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 1970. – Vol. 40. – P. 871-878.
3. Экспериментальное исследование антимикробных и противоопухолевых свойств соединений различных классов / Д.Г. Затула, И.Ф. Владимирцев, В.И. Черкасов, И.М. Редько, С.Р. Резник // Физиол. актив. вещества. – 1974. – Т.6. – С. 30–32.
4. Литвиненко С.Н. Защита нефтепродуктов от действия микроорганизмов / Литвиненко С.Н. - М.: Химия, 1977. – 142 с.
5. Ryu C.K. The synthesis of 6-(N-Arylamino)-7-chloro-5,8-quinolinedione derivatives for evaluation of antifungal activities / Chung-Kyu Ryu and Hee-Jeong Kim // Arch. Pharm. Res. – 1994. – Vol. 17. – P. 139-145.
6. Synthesis and antifungal activity of 6,7-bis-[S-(aryl)thio]-5,8-quinolinediones / C.K. Ryu, Y.J. Sun, J.Y. Shim, H.J. You, K.U. Choi, H. Lee // Arch. Pharm. Res. – 2002. - Vol. 25. – P.784-791.
7. Справочник по пестицидам / [Н.Н. Мельников, К.В. Новожилов, С.Р. Велан, Т.Н. Пылова]. - М. : Химия, 1985. – 255 с.
8. Fesen M. R. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase / M. R. Fesen, K. W. Kohn, F. Leteurte // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – P. 2399-2406.
9. Оэриу И. Отношение между строением и антитуберкулезным действием некоторых производных α -нафтохинона. VI. α -Нафтохинон-имины / Иреа Оэриу и Мирей Креча // Журн. общ. химии. – 1963. – Т. 33. – № 4–6. – С. 1127–1130.
10. Kowalik R. The antibiotic activity of 2- substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates / R. Kowalik // Prace Glown. Inst. Chem. Przemysl. – 1951. – Vol. 2. – P.51-57.
11. Fieser L.F. Naphthoquinone Antimalarials. I. General Survey / Fieser L.F., Berliner E., Bondhus F. J. [and coll.] // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 3151-3162.
12. Эмануэль Н. Н. Пути синтеза и изысканий противоопухолевых препаратов / Эмануэль Н. Н. - М. : Медгиз, 1962. – 233 с.
13. Takano K. Anti-cancer effects of naphthoquinone derivatives tested by a screening with ehrlich ascites cells in mice / K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa // Japan. J. Med. Sci. E. Biol. - 1959. – Vol. 12. – P. 473-478.
14. Sakai S. Experimental Production of Labial and Lingual Carcinoma by Local Application of 4-Nitroquinoline N-Oxide / S. Sakai, K. Minoda, G. Saito, F. Fukuoka // Gann. – 1955. – Vol. 46. – P. 59-68.
15. Webb J.S. The Structures of Mitomycins A, B and C and Porfiromycin - Part I / J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat [and coll.] // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – Vol. 84. – P. 3185-3191.
16. Sygyrch J. The molecular structure of naphthyridinomycin- a broad spectrum antibiotic / J. Sygyrch, F. Brisse, S. Hanessian // Tetrahedron Lett. – 1974. – Vol. 25. – P. 4021-4027.
17. Hoeksema H. Kalafungin II. Chemical transformations and the absolute configuration / Harrison Hoeksema and Weyl Cally Krueger // J. Antibiot. – 1976. - Vol. 29. – P.704-709.

18. Hyun-Jung L. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 2-amino- and 2-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione derivatives / L. Hyun-Jung, S. Myung-Eun, L. Chong-Ock // Bioorg.Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – P. 1511-1517.
19. Antioxidant properties, autooxidation, and mutagenic activity of echinochrome a compared with its etherified derivative / A.V. Lebedev, E.L. Levitskaya, E.V. Tikhonova, M.V. Ivanova // Biochemistry. – 2001. – Vol. 8. – P. 885-893.
20. Файн В. Я. 9,10 - Антрахиноны и их применение / Файн В. Я. - М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с.
21. Музыкакина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики / Музыкакина Р.А. - М.: Фазис, 1998. – 864 с.
22. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity / Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56(2). – P. 185-229.
23. Kanda N. A new antitumor antibiotic, kidamycin I. Isolation, purification and properties of kidamycin / N. Kanda // J. Antibiotics. – 1971. - Vol. 24. – P.599-606.
24. Дегтев М.И. Комплексообразование и закономерности распределения комплексов церия (III) и циркония (IV) с производными оксиантрахинона / Михаил Дегтев и Николай Дудукалов // Фундаментальные исследования. – 2012. – №3. – С. 167-172.
25. Сендел Е. Калориметрические методы определения следов металлов / Сендел Е. - М.: Мир, 1964. - 902 с.
26. Иоу Д. Г. Фотометрический химический анализ. Калориметры / Иоу Д. Г. - М. : Мир, 1935, 996 с.
27. Денисов В.Я. Синтез люминофоров на основе 1-аминоантрахинона / Владимир Денисов и Семен Попов // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №4. – С. 138-145.
28. А.с. СССР 1774617. Производные 3-хлор-1,4-нафтохинона, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.Н. Солонин, Л.А. Кучеренко, А.А. Гузова, В.Т.Шелевий, М.К. Хмелюк, В.Л. Веляев; заявл. 27.12.1989, опубл. 20.09.1999; Бюл. № 41.
29. А. с. СССР 1363745. 2,3-Дигидро-2,3-ди-бромо-4-(дифенилметил)-2-хлоро-1(4Н)-нафталинон(цис-форма), обладающий фунгицидной активностью / Колесников В.Т., Парфенова Т.М., Дячина Ж.С., Емлина А.Г., Романенко Е.А., Новиков В.П., Пироженко В.В.; заявл. 17.12.1983, опубл. 11.08.1986; Бюл. № 27.
30. А.с. СССР 1690339. N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил-2)-2-D,L-аспарагиновая кислота, проявляющая кардиостимулирующие свойства / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.С. Зыбин, Н.М. Митрохин, Ю.В. Буров, Н.С. Диогенова, А.А. Гузова; заявл. 30.03.1990, опубл. 20.09.1999; Бюл. № 42.
31. Пат. 2032661 Российская Федерация. Дикалевая соль N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую редуцтазную, антиангинальную и противишемическую активность / А.П. Картофлицкая, В.Т.Гузова, Ю.В. Розанова, Л.Н. Марковский; заявитель и патентообладатель Национ. ун-т «Львовская политехника», заявл. 12.09.1980, опубл. 13.07.1995; Бюл. № 14.
32. Пат. СССР 1822555. Дикалиевая соль N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую, редуцтазную, антиангинальную и противишемическую активность / В.Т Колесников, Н.М. Митрохин, Л.Н Сернов, Н.С Диогенова Н.С., А.А. Гузова, Д.А Шелевий Д.А.; заявл. 19.06.1992, опубл. 10.04.1993, Бюл. № 20.
33. Пат. 4924 України № 20040503933. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну, що проявляє протигіпоксичну, протиішемічну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку / Л.Р. Журахівська, Є. І. Абдерахім, О.З. Комаровська-Порохнявець, Н.Г. Марінцова, В.І. Лубенець, Г.І. Степанюк, О.І. Тендита, Д.Ю. Макончук, В.М. Листун, В.П. Новіков; заявл. 25.05.2004; опубл. 15.02.2005, Бюл. № 2.
34. Пат. 37545 А України. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину, що проявляє антигіпоксичну та протиішемічну дію / А.П. Картофлицька, С.Е. Костюкова, Г.І. Степанюк, В.П. Новіков, В.В. Юшкова; заявл. 27.09.1999; опубл. 15.05.2001; Бюл. № 4.
35. Пат. України №. 23440. Метилловий ефір 2-лейцино-3-хлор-1,4-нафтохінону, який має властивості фунгіцида, бактерицида та регулятора росту рослин / Н.Г. Марінцова, А.П. Картофлицька, О.Г. Мусич, Ю.П. Дяк, В.П. Новіков, Ю.В. Карабанов; заявл. 14.05.1995; опубл. 21.05.1998; Бюл. № 7.

36. Пат. 19337 України. № u 200606268. Застосування калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну як сполуки, що проявляє протисудомну дію / О.Б. Миколай, Л.Р. Журахівська, О.З. Комаровська–Порохнявець, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков, Г.І. Степанюк, Р.О. Шеремета, О.С. Пашинська, Н.Г. Степанюк; Заяв. 05.06.2006, Опубл. 15.12.2006; Бюл. № 2.
37. Sulfur-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, part 2: Sulfenyl derivative synthesis / M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov [et al.] // *Het. Chem.* – 2005. – Vol. 16. – P. 587-593.
38. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones / M. V. Stasevych, V. G. Chervetsova, M. Yu. Plotnikov [et al.] // *Ukrainika Biorganica Acta.* – 2006. – Vol. 4(2). – P. 33-39.
39. Синтез нових тіозаміщених 1,4-нафтохінонів / Плотніков М.Ю., Платонов М.О., Канюка Ю.В. [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* - 2007. - № 590. – С. 99-105.
40. Musyanovych R. Reactions of sulfenyl chlorides of substituted 1,4-naphthoquinone / R. Musyanovych // *Chemistry and Chemical Technology.* – 2011. – Vol. 5(4). – P. 367-371.
41. Платонов М.О. Синтез 2-ОН(СІ)-3-сульфокислот-1,4-нафтохінону та їх солей / М.О. Платонов, М.Ю. Плотніков, М.В. Стасевич [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* - 2007. - № 590. – С. 114-117.
42. Платонов М.О. Синтез та дослідження нових сульфокислотних похідних нафтохінону : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. техн. наук : спец. 02.00.03 “Органічна хімія” / М.О. Платонов. - Львів, 2009. – 20 с.
43. Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону / Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В. [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2009. - №644. - с 111-114.
44. Амінокислотні похідні 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону і дослідження їхнього впливу на морфологію зародків в'юна впродовж ембріогенезу / И. Бучкевич, О. Яремкевич, О. Фигурка [та ін.] // *Ukrainika Bioorganica Acta.* – 2010. – Т. 1. – С. 34-43.
45. S- and N,S-containing heterocycles on the basis of substituted 1,4-naphthoquinone sulfenylchlorides / I. R. Buchkevych, M. V. Stasevych, R. Ya. Musyanovych [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 4. – С. 632-634.
46. 2-Aryl-4H-naphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazine-4,5,10-triones / M.V. Stasevych, S.I.Sabat, M.I. Semenyuk, R.Ya.Musyanovych [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* - 2008. - Vol. 44, № 7. - P.897-898.
47. Stasevych M. Synthesis of condensed S-, N-containing heterocyclic systems on the base of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate / M. Stasevych, S. Sabat, R. Musyanovych, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology.* – 2008. – Vol. 2, №3. – P. 157-162.
48. Synthesis, computational and antimicrobial studies of new 1,4-naphthoquinone aminothiazole derivatives / I. Buchkevych, M. Stasevych, V. Chervetsova [et al.] // *Chemine Technologija.* - 2012. - Vol. 61. – P. 62-69
49. Синтез нових похідних 2-ацилізотіоціанатів 1-нітро-9,10-антрахінону з антимікробною дією / В.І. Зварич, Р.Я. Мусянович, В.Г. Червцова [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – № 761 - 2013 – С.120-127.
50. PASS *online* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
51. Стасевич М.В. Біологічні дослідження нових сульфенільних похідних 1,4-нафтохінону / Стасевич М.В., Червцова В.Г., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2005. - № 536. - С. 97-108.
52. Мусянович Р.Я. Комп'ютерний і експериментальний біологічний скринінг у встановленні зв'язку «структура – біологічна активність» сульфуропохідних 1,4-нафтохінону / Мусянович Р.Я. // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2010. – № 667. – С. 135-142.

Стасевич М.В. Поиск новых биологически активных веществ с практически полезными свойствами среди S,N,O-содержащих хиноидных производных / М.В. Стасевич, В.І. Зварич, Ю.Т. Лень, Р.Я. Мусянович, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.391-406.

Приведены обобщения по исследованию синтеза новых S-, N-, O-содержащих производных 1,4-нафтохинона – сульфенилхлоридов, тиолов, сульфенамидов, сульфидов, сульфохлоридов, сульфаниламидов, 2,6-N-замещенных-1,4-нафтохинонов, а также гетероциклических систем на основе сульфенилхлоридов 1,4-нафтохинона, 2-амино-3-карбетоксинафто[2,3-b]тиофен-4,9-диона, производных 2,3,6,7-замещенного 1,4-нафтохинона и 1-нитро-2-ацилизотиоцианат-9,10-антрахинона. Представлены корреляционные ряды «структура–антимикробное действие» для тиолов, сульфенамидов, сульфидов, 2,3,6,7-замещенных-1,4-нафтохинонов и их гетероциклов. Показано направления экспериментальных исследований синтезированных соединений с целью поиска среди них веществ с практически полезными свойствами. Выявлено соединения с антибактериальной, противогрибковой и рострегулирующей активностью, исследована пероральная токсичность и эмбриотоксичность на *Misgurnus fossilis* L.

Ключевые слова: 1,4-нафтохиноны, 9,10-антрахиноны, гетероциклизация, биологический скрининг.

THE SEARCH FOR NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS WITH PRACTICALLY USEFUL PROPERTIES AMONG S,N,O-CONTAINING QUINONIC DERIVATIVES

Stasevych M.V., Zvarych V.I., Len Yu.T., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P.

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

Preparative methods of obtaining of new sulfurcontaining derivatives of 2-substituted 1,4-naphthoquinone (sulfenylchlorides, thiols, sulfenamides, sulfides, sulfochlorides, sulfonamides), nitrogen-containing 2,3,6,7-substituted derivatives of 1,4-naphthoquinone, and heterocyclic systems based on sulfenylchlorides of 1,4-naphthoquinone, 2-amino-3-carbetoxynaphtho[2,3-b]thiophene-4,9-dione, 2,3,6,7-substituted derivatives of 1,4-naphthoquinone and 1-nitro-2-acylisothiocyanate-9,10-anthraquinone is presented.

It was shown that sulfenylchlorides are better synthesized by the interaction of thiols with N-chlorosuccinimide or chlorine in inert solvents at room temperature. It was determined that the addition reactions of sulfenyl chlorides to styrene, acrolein aldehyde, cyclopentadiene and dimethylbutadiene pass to form the corresponding substituted sulfides. New thiopyrane and thioheptene derivatives of 1,4-naphthoquinone were synthesized by interaction of sulfenyl chlorides in the presence of triethylamine with dimethylbutadiene or cyclopentadiene.

New heterocyclic compounds were synthesized on the basis of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate – 2-aryl-4H-naphtho[2',3',4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazine-4,5,10-triones, 2-arylnaphtho[2',3',4,5]-thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-4,5,10(3H)-triones, 3-phenylnaphtho-[2',3',4,5]thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-2,4,5,10(1H, 3H)-tetraone and 2-thioxo-2,3-dihydro-naphtho[2',3',4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4,5,10(1H)-trione.

New derivatives of 1-nitro-9,10-anthraquinone with oxalidone, aminobenzimidazole, oxazine, quinasoline, benzothiazole, thiazole and dithiocarbamine acid fragment were obtained for the first time. It was investigated that the interaction between glycine and

acylthiocyanate in the presence of triethylamine formed thiourea derivative that followed by a cyclization with obtaining of acyloxalidone derivatives of 9,10-antraquinone. It was found that the interaction of acylisothiocyanate with *o*-phenylenediamine, in the presence of base, passes with elimination of hydrogen sulfide to form acylaminobenzimidazole. Formation of oxazine derivative occurs due to intramolecular cyclization.

Compounds with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, antifungal activity against fungi strains *Aspergillus niger*, *Candida tenuis* та *Candida albicans* were identified. It was determined that the studied derivatives of 1,4-naphthoquinone is growth regulators and have action on the seed of agricultural crops such as oats, watercress and *Allium cepa*, enhance their similarities, increase the size of seedlings and biomass. Embriotoxicity activity of amino acids and heterocyclic derivatives of 6,7-N-substituted 1,4-naphthoquinone on *Misgurnus fossilis* L. were investigated. Low and medium toxic naphthoquinonic substances were established among studied compounds. Correlation orders "structure–antimicrobial action" for thiols, sulfenamides, sulfides, 2,3,6,7-substituted-1,4-naphthoquinones and their heterocycles are presented. Directions of experimental studies of the synthesized compounds to search among these substances practically useful properties are shown.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, 9,10-antraquinones, heterocyclization, biological screening.

References

1. Miyaki K., Ikeda N. Antibacterial properties of 2-and 2,3-disubstituted 1,4-naphthoquinones, *J. Pharm. Soc. Japan.*, **73**, 961 (1953).
2. Ambrogi V., Artini D., de Carneri I., Castellino S., Dradi E., Logemann W., Meinardi G., Di Somma M., Tosolini G., Vecchi E. Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1, 4-naphthoquinones, *Brit. J. Pharmacol.*, **40**, 871 (1970).
3. Zatula D.H., Vladymyrtsev Y.F., Cherkasov V.Y., Redko Y.M., Rezyk S.R. Ёкспериментальное исследование антимикробных и противоопухольных свойств соединены различных классов, *Физиол. акти. вешчества. Resp. mezhd. Sb.*, **6**, 30 (1974).
4. Lytvynenko L.N. *Zashchita nefteproduktov ot deystviya mikroorganizmiv*, 142 p. (Khymyya, Moskva, 1977).
5. Ryu C.K., Kim H. The synthesis of 6-(N-Arylamino)-7-chloro-5,8-quinolinedione derivatives for evaluation of antifungal activities, *J. Arch. Pharm. Res.*, **17**, 139 (1994).
6. Ryu C.K., Sun Y.J., Shim J.Y., You H.J., Choi K.U., Lee H. Synthesis and antifungal activity of 6,7-bis-[S-(aryl)thio]-5,8-quinolinediones, *Arch. Pharm. Res.*, **25**, 784 (2002).
7. Melnykov H.H., Novozhylov K.B., Velan S.R., Pylova T.N., *Spravochnik po pestytsydam*, 255 p. (Khymyya, Moskva, 1985).
8. Fesen M. R., Kohn K. W., Leteurtre F. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**, 2399 (1993).
9. Oéryu Y., Krécha M. Otnoshenye mezhdru stroenyem y antytuberkuleznym deystviem nekotorykh proizvodnykh α -naftokhynona. VI. α -Naftokhynon-yminy, *Zhurn. obshch. khymyy.*, **33**, 1127 (1963).
10. Kowalik R. The antibiotic activity of 2- substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates, *Prace Glown. Inst. Chem. Przemysl.*, **2**, 51 (1951).
11. Fieser L. F., Berliner E., Bondhus F. J., Chang F. C., Dauben W. G., Ettliger M. G., Fawaz G., Fields M., Fieser M., Heidelberger C., Heymann H., Seligman A. M., Vaughan W. R., Wilson A. G., Wilson E., Wu M., Leffler M. T., Hamlin K. E., Hathaway R. J., Matson E. J., Moore E.E., Moore M. B., Rapala R. T., Zaugg H. E. Naphthoquinone Antimalarials. I. General Survey, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3151 (1948).
12. Émanuél N. N. *Puty syntezy y yzyskanyy protivoopukholevykh preparatov*, 233 p. (Medhyz, Moskva, 1962).
13. Takano K., Yamada M., Hirokawa Y. Japan. Anti-cancer effects of naphthoquinone derivatives tested by a screening with ehrlich ascites cells in mice, *J. Med. Sci. E. Biol.*, **12**, 473 (1959)

14. Sakai S., Minoda K., Saito G., Fukuoka F. Experimental Production of Labial and Lingual Carcinoma by Local Application of 4-Nitroquinoline N-Oxide, *Gann.*, **46**, 59 (1955).
15. Webb J.S., Cusulich D.B. The Structures of Mitomycins A, B and C and Porfiromycin - Part I, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3185 (1962).
16. Sygyrch J., Brisse F., Hanessian S. The molecular structure of naphthyridinomycin- a broad spectrum antibiotic, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4021 (1974).
17. Hoeksema H., Krueger W.C., Kalafungin I.I. II. Chemical transformations and the absolute configuration, *J. Antibiot.*, **29**, 704 (1976).
18. Hyun-Jung L., Myung-Eun S., Chong-Ock L. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 2-amino- and 2-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 1511 (2003).
19. Lebedev A.V., Levitskaya E.L., Tikhonova E.V., Ivanova M.V. Antioxidant properties, autooxidation, and mutagenic activity of echinochrome a compared with its etherified derivative, *Biochemistry*, **8**, 885 (2001).
20. Fayn V. Ya. 9,10-Antrakhynony y ykh pryomenenye, 92 p. (Tsentr fotokhymyy RAN, Moskva, 1999).
21. Muzychyna P.A. Pryrodnye antrakhynony. Byolohycheskye svoystva y fyzyko-khymycheskye kharakterystyky, 864 p. (Fazys, Moskva, 1998).
22. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity, *Pharmacol. Rev.*, **56**, 2, 185 (2004).
23. Kanda N. A new antitumor antibiotic, kidamycin I. Isolation, purification and properties of kidamycin, *J. Antibiotic*, **24**, 599 (1971).
24. Dehtev M.Y., Dudukalov N.V. Kompleksoobrazovaniye i zakonmernosti raspredeleniya kompleksov tseriya (III) i tsirkoniya (IV) s proizvodnymi oksiantrakhinona, *Fundamentalnye yssledovaniya*, **3**, 167 (2012).
25. Sendel E. Kalorymetrycheskye metody opredeleniyya sledov metallov, 902 p. (Myr, Moskva, 1964).
26. You Dék. H. Fotometrycheskyy khymycheskyy analiz. Kalorymetry, 996 p. (Myr, Moskva, 1935).
27. Denysov V.Ya., Popov S.Yu. Sintez lyuminoforov na osnove 1-aminoatrakhinona, *Sovremennye naukoemkye tekhnolohyy*, **4**, 138 (2008).
28. Kartoflytskaya A.P., V.T. Kolesnykov V.T., V.N. Solonyn V.N., L.A. Kucherenko L.A., A.A. Huzova A.A., Shelevyy V.T., Khmelyuk M.K., Velyaev V.L. A.s. SSSR 1774617, 1999.
29. Kolesnykov V.T., Parfenova T.M., Dyachyna ZH.S., Emlyna A.H., Romanenko E.A., Novykov V.P., Pyrozhenko V.V. A.s. SSSR 1363745, 1986.
30. Kartoflytskaya A.P., Kolesnykov V.T., Zybyn V.S., Mytrokhyn N.M., Burov Yu.V., Dyohenova N.S., Huzova A.A. A.s. SSSR 1690339, 1999.
31. Kartoflytskaya A.P., Huzova V.T., Rozanova Yu.V., Markovskyy L.N. Pat. 2032661 Russia, 1995.
32. Kolesnykov V.T., Mytrokhyn N.M., Sernov L.N., Dyohenova N.S., Huzova A.A., Shelevyy D.A. Pat. SSSR 1822555, 1993.
33. Zhurakhivska L.R., Abderakhim Ye. I., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Marintsova N.H., Lubenets V.I., Stepanyuk H.I., Tendyta O.I., Makonchuk D.Yu., Lystun V.M., Novikov V.P. Pat. Ukraine 20040503933, 2005.
34. Kartoflytska A.P., Kostyukova S.E., Stepanyuk H.Y., Novikov V.P., Yushkova V.V. Pat. Ukraine 37545, 2001.
35. Marintsova N.H., Kartoflytska A.P., Musych O.H., Dyak Yu.P., Novikov V.P., Karabanov Yu.V. Pat. Ukraine 23440, 1998.
36. Mykoliv O.B., Zhurakhivska L.R., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Marintsova N.H., Novikov V.P., Stepanyuk H.I., Sheremeta R.O., Pashynska O.S., Stepanyuk N.H. Pat. Ukraine 19337, 2006.
37. Stasevych. M.V., Musyanovych R.Ya., Plotnikov M.Yu., Platonov M.O., Sabat S.I., Novikov V.P. Sulfur-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, part 2: Sulfenyl derivative synthesis, *Het. Chem.*, **16**, 587 (2005).
38. Stasevych M. V., Chervetsova V. G., Plotnikov M. Yu., Platonov M. O., Sabat S. I., Musyanovych R. Ya., Novikov V. P. Syntesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones, *Ukrainika Biorganica Acta*, **4**, 33 (2006).
39. Plotnikov M.Yu., Platonov M.O., Kanyuka Yu.V., Kolida S.S., Stasevych M.V., Musyanovych R.Ya. Sintez novykh tiozamishchenykh 1,4-naftokhinoniv, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rechovyn ta ikh zastosovannya.*, **590**, 99 (2007).
40. Musyanovych R. Reactions of sulfenyl chlorides of substituted 1,4-naphthoquinone, *Chemistry and Chemical Technology*, **5**, 367 (2011).

41. Platonov M.O., Plotnikov M.Yu., Stasevych M.V., Monka N.Ya., Kolida S.S., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. Syntez 2-OH(Cl)-3-sulfokyslot-1,4-naftokhinonu ta ikh soley, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **590**, 114 (2007).
42. Platonov M.O. Avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kand. tekhn. nauk : spets. 02.00.03 “Orhanichna khimiya”, Lviv, 2009.
43. 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, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **644**, 111 (2009).
44. Buchkevych Y., Yaremkevych O., Fyurka O., Stanko O., Stasevych M., Musyanovych R., Novikov V. Aminokyslotni pokhidni 6,7-N-zamishchenoho 1,4-naftokhinonu i doslidzhennya ikhnoho vplyvu na morfolohiyu zarodkiv v'yuna vprodovzh embriohenezu, *Ukrainica Bioorganica Acta.*, **1**, 34 (2010).
45. Buchkevych I. R., Stasevych M. V., Musyanovych R. Ya., Lubenets V. I., Novikov V. P. S- and N,S-containing heterocycles on the basis of substituted 1,4-naphthoquinone sulfenylchlorides, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **514**, 632 (2010).
46. Stasevych M.V., Sabat S.I., Semenyuk M.I., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. 2-Aryl-4H-naphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazine-4,5,10-triones, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 897 (2008).
47. Stasevych M., Sabat S., Musyanovych R., Novikov V. Synthesis of condensed S-, N-containing heterocyclic systems on the base of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate, *Chemistry and Chemical Technology*, **2**, 157 (2008).
48. Buchkevych I., Stasevych M., Chervetsova V., Musyanovych R., Poroikov V., Glorizova T., Filimonov D., Zagoriy G., Ponomarenko M., Novikov V. Synthesis of condensed S-, N-containing heterocyclic systems on the base of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate, *Chemine Technologija*, **61**, 62 (2012).
49. Zvarych V.I., Musyanovych R.Ya., Chervetsova V.H., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Stasevych M.V., Novikov V.P. Syntez novykh pokhidnykh 2-atsylizotiotsianativ 1-nitro-9,10-antrakhinonu z antimikrobnyu diyeyu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **761**, 120 (2013).
50. PASS online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
51. Stasevych M.V., Chervetsova V.H., Musyanovych R.YA., Novikov V.P. Biolohichni doslidzhennya novykh sulfenilnykh pokhidnykh 1,4-naftokhinonu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, 536, 97 (2005).
52. Musyanovych R.Ya. Kompyuterny i eksperymentalnyy biolohichnyy skryninh u vstanovlenni zv'yazku «struktura– biolohichna aktyvnist» sulfuropokhidnykh 1,4-naftokhinonu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **667**, 135 (2010).

Поступила в редакцію 26.11.2013 г.