

УДК 547-304.9-32-304.2

СИНТЕЗ НОВИХ ПОЛІГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИРАКОВИХ ПРЕПАРАТІВ

*Шах Ю.І., Кудрінецька А.В., Думанська Ю.А., Литвин Б.Я., Ковальчук О.І.,
Болібрux Х.Б., Кархут А.І., Конечна Р.Т., Половкович С.В., Новіков В.П.*

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

Синтезовано нові конденсовані та анельовані гетероциклічні похідні 1,4-хінонів. Проведено реакції циклоконденсації з отриманням полігетероциклічних структур похідних 1,4-хінонів. Модифіковано реакціями циклізації та нулеофільного заміщення похідні 1,4-хінонів. Встановлено *in silico* можливість прояву біологічної активності синтезованими сполуками.

Ключові слова: 1,4-хінони, гетеродієни, N,S-бінуклеофіли, біологічна активність.

ВСТУП

Високий рівень онкозахворювань серед людей (в Україні за офіційними даними 960 тис. людей на обліку, з них 5,5 тис. діти) зумовив пошук та створення нових препаратів, що володіють антинеопластичною активністю. Серед вже відомих протиракових лікарських засобів присутні сполуки, які є похідними хінонів. Це мітоксантрон, доксорубіцин, ехіноміцин, антрацикліни. Їхній механізм дії полягає в інтеркаляції ДНК. Тому проведення досліджень спрямованих на вдосконалення, модернізацію та синтез нових сполук похідних хінонів є актуальним завданням.

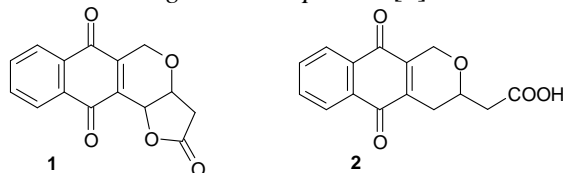
Гетероцикли складають найбільшу групу органічних сполук, і стають все більш важливими у всіх аспектах чистої і прикладної хімії. Гетероцикли важливі не тільки тому, що є достатньо поширені, а насамперед тому, що мають надзвичайно вагоме хімічне, біологічне і технічне значення.

Більшість гетероциклічних сполук синтезуються шляхом реакцій циклоконденсації, циклоприєднання. Реакція Дільса-Альдера є однією з реакцій, що дозволяє отримати необхідні сполуки гетероциклічної будови. Реакція Дільса-Альдера на сучасному етапі є однією з найбільш використовуваних в методології тонкого органічного синтезу. За допомогою даної реакції багатьом вченим вдалося розширити бібліотеку гетероциклічних сполук і зробити значний вклад у розвиток практичної та теоретичної органічної хімії, що в свою чергу дало можливість зрозуміти механізм циклоприєднання.

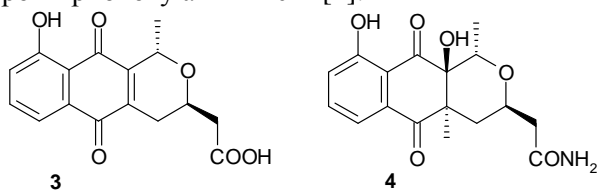
Наукові статті, численні монографії і огляди охоплюють область застосування гетероциклічних похідних 1,4-хінонів в фотохімії, що може пояснити важливі процеси, які відбуваються як в організмі людини, так і в навколишньому середовищі і мають фотохімічну природу [1].

Ряд хіноїдних сполук природного походження з системою гетероциклічних кілець був виділений з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Широкий спектр біологічної активності, що проявляють дані сполуки, змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем. Це значний клас сполук діючих як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби.

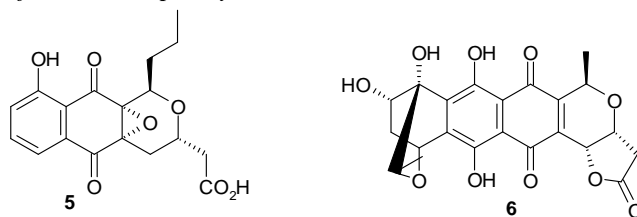
Сполуки системи нафтохінон-піран (**1,2**) були виділені з рослини *Eleuteria bulbosa* і коренів рослини *Ventilago medaraspata* [2].



Серед гетероциклічних похідних юглону були виділені сполуки (**3,4**) з бактерій *Streptomyces rosa* var. *notoensis*. Обидві сполуки проявили протимікробну, протипухлинну і протигрибкову активність [2].



Інші гетероциклічні похідні 5-гідрокси-1,4-нафтохінону з властивостями антибіотиків, а саме френоцилін (**5**) та гранатіцин (**6**) були виділені з культур *Streptomyces roseofulvus* і *Streptomyces oliavaceus* відповідно [2].



Вищеописані природні гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону належать до біоредуктивних алкілюючих агентів. Відомо, що сполуки такої форми алкілюють ДНК та РНК, або інші біомолекули. В результаті цього вони стають потенційно активними для гальмування поділу клітин злоякісних пухлин, що робить актуальним, змушує вивчати та шукати методи синтезу нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону, юглону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі "Varian VXR" (300 MHz), (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно внутрішнього стандарту-тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим вінесенням).

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. При визначенні температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася. Розчинники сушили та очищали методами наведеними у літературі.

1,4,4a,9a-тетрагідро-1,4-епоксиантрацен-9,10-діон (8a)

До 0,7 г (0,0044 моль) нафтохінону-1,4 (**8**) у 10 мл ацетатної кислоти додавали 0,3 г (0,0044 моль) фурану (**a**) та кілька кристалів гідрохінону. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину, одержаний осад фільтрували, перекристалізовували з гептану. Одержали 0,68 г (68%) жовто-коричневого осаду.

Вихід 68%, т.п.=132⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 7,78 (m, 2H); 7,74 (m, 2H); 6,41 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 3,79 (s, 2H). Обчислено (C₁₄H₁₀O₃), %: C=74.33, H=4.46, O=21.22. Знайдено, %: C=74.43, H=4.34.

10-метил-1,4,4a,8a-тетрагідро-1,4-(епімінометано)нафтален-5,8,9-тріон (7b)

Вихід 63%, т.п.=141⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 6,71 (m, 2H); 6,62 (d, 1H); 6,50 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,99 (m, 1H). Обчислено (C₁₂H₁₁NO₃), %: C=66.35, H=5.10, N=6.45, O=22.10. Знайдено, %: C=66.42, H=5.06, N=6.35.

9-феніл-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон

(**7c**). Вихід 68%, т.п.=223⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 7,26 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,59 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₃S₂), %: C=58.34, H=3.37, N=4.25, O=14.57, S=19.47. Знайдено, %: C=58.37, H=3.39, N=4.35, S=19.42.

9-(4-метоксифеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-

2,5,8-тріон (7d). Вихід 63%, т.п.=219⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,57 (m, 1H). Обчислено (C₁₇H₁₃NO₄S₂), %: C=56.81, H=3.65, N=3.90, O=17.81, S=17.84. Знайдено, %: C=56.71, H=3.63, N=3.89, S=17.74.

9-(3,4-диметоксифеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]

тіазол-2,5,8-тріон (7e). Вихід 61%, т.п.=230⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,76 (d, 2H); 6,65 (m, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,70 (d, 6H); 3,54 (m, 1H). Обчислено (C₁₈H₁₅NO₅S₂), %: C=55.51, H=3.88, N=3.60, O=20.54, S=16.47. Знайдено, %: C=55.54, H=3.78, N=3.59, O=20.52, S=16.42.

9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тетрагідро[2,3-d][1,3]

тіазол-2,5,8-тріон (7f). Вихід 64%, т.п.=217⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 1,40 (t, 3H). Обчислено (C₁₈H₁₅NO₅S₂), %: C=55.51, H=3.88, N=3.60, O=20.54, S=16.47. Знайдено, %: C=55.45, H=3.85, N=3.56, S=16.46.

9-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7g**). Вихід 63%, т.п.=210⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (s, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 1,38 (s, 18H). Обчислено (C₂₄H₂₇NO₄S₂), %: C=62.99, H=5.95, N=3.06, O=13.99, S=14.01. Знайдено, %: C=63.02, H=5.93, N=3.01, S=13.99.

9-[4-(диметиламіно)феніл]-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7h**). Вихід 67%, т.п.=208-210⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,41 (m, 2H); 4,31 (d, 2H); 3,57 (m, 1H); 2,81 (s, 6H). Обчислено (C₁₈H₁₆N₂O₃S₂), %: C=58.04, H=4.33, N=7.52, O=12.89, S=17.22. Знайдено, %: C=58.07, H=4.32, N=7.79, S=17.20.

9-(4-флуорофеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7i**). Вихід 65%, т.п.=219-220⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 7,01 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,58 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₀FNO₃S₂), %: C=55.32, H=2.90, F=5.47, N=4.03, O=13.82, S=18.46. Знайдено, %: C=55.35, H=2.89, F=5.46, N=4.01, S=18.44.

9-(4-хлорофеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7j**). Вихід 62%, т.п.=215⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,29 (m, 2H); 6,99 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₀ClNO₃S₂), %: C=54.32, H=2.90, Cl=6.47, N=4.03, O=13.82, S=18.46. Знайдено, %: C=54.35, H=2.89, Cl=6.46, N=4.01, S=18.44.

9-(4-бромфеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7k**). Вихід 61%, т.п.=212-214⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₀BrNO₃S₂), %: C=57.32, H=2.90, Br=6.47, N=4.03, S=18.46. Знайдено, %: C=57.35, H=2.89, Br=6.46, N=4.01, S=18.44.

Загальний метод синтезу 2-хлоро-3-[[3-(2-гетерил)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]аміно]арилена-1,4-діонів **23-30**

Шлях а. До 0.59 г (0.0026 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **17** в 10 мл толуолу було додано 0.51 г (0.0026 моль) **21** в присутності триетиламіну. Реакційну масу нагрівали і витримували при 80 °С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Осад відфільтровували і перекристалізували.

2-хлоро-3-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]аміно]-нафталене-1,4-діон (**23**). Вихід 71%, т.п.=173⁰С. IR (KBr), cm⁻¹: 3200, 3100 (NH), 1720, 1680 (C=O), 1450 (C=S), 720 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 9,76 (s, 1H, NH); 8,43 (s, 1H, NH); 8,14 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 8,11 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,96 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,83 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,70 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 6,78 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 2,32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₃S), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, S=8.29. Знайдено, %: C=51.95, H=3.71, Cl=8.94, N=14.71, S=9.02.

Загальний метод синтезу 2-[[4-аміно-5-(2-гетерил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл]-3-хлороарилена-1,4-діонів **31-38**

Шлях *b*. До 0.59 г (0.0026 моль) **17** в 10 мл етанолу додавали 0.51 г (0.0026 моль) **22** і каталітичну кількість карбонату натрію. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 40 ° С протягом 2 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Осад відфільтровували і перекристалізували.

2-[[4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл]-3-хлоронафтален-1,4-діон (**31**). Вихід 66%, т.п.=172⁰С. IR (KBr), см⁻¹: 3550 (NH₂), 1730, 1690 (C=O), 710 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,24 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 8,13 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,89 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,83 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,50 (s, J=2,14 Hz, 1H, CH); 7,17 (s, J=2,14 Hz, 1H, CH); 6,24 (s, 1H, NH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₃S), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, O=12.41, S=8.29. Знайдено, %: C=52.23, H=2.76, Cl=9.06, N=14.45, S=8.24.

Загальний метод синтезу сполук **47-70**

До 0,88 г (0.0023 моль) **23** в 10 мл диметилсульфоксиду додавали 0,24 г карбонату натрію, реакційну масу перемішували, після чого додавали 0,18 мл хлорангідриду акрилової кислоти. Реакційну суміш витримували при перемішуванні протягом 4 годин при температурі 10-20⁰С. Осад відфільтровували і перекристалізували.

S-{4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)аміно]-3-(2-метилфуран-3-іл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл}-проп-2-енетіонат (**47**). Вихід 71%, т.п.=181⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,53 (s, 2H, 2NH); 8,01 (dd, 1H, CH); 7,89 (dd, 1H, CH); 7,71 (t, 1H, CH); 7,61 (t, 1H, CH); 7,61 (s, 1H, CH); 7,13 (d, 1H, CH); 6,99 (d, 1H, CH); 6,51 (dd, 1H, CH); 6,39 (dd, 1H, CH₂); 5,95 (dd, 1H, CH₂); 2,26 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₀H₁₅ClN₄O₄S), %: C=54.24, H=3.41, Cl=8.01, N=12.65, S=7.24. Знайдено, %: C=52.70, H=2.61, Cl=7.82, N=11.70, S=6.13

Загальний метод синтезу сполук **71-94**

До 0,88 г (0.0023 моль) **31** в 10 мл тетрагідрофурану додавали 0,21 г (0.0023 моль) хлорангідриду акрилової кислоти **39** і 0,35 мл триетиламіну. Реакційну масу витримували при температурі 30-40⁰С і перемішували протягом 2 годин. Осад відфільтровували і перекристалізували.

N-{3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)сульфаніл]-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл}проп-2-енамід (**71**). Вихід 69%, т.п.=180⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,43 (s, 1H, NH); 8,13 (m, 1H, CH); 8,01 (m, 1H, CH); 7,75 (m, 2H, 2CH); 7,20 (d, 1H, CH); 7,07 (d, 1H, CH); 6,62 (dd, 1H, CH); 6,40 (dd, 1H, CH); 6,34 (dd, 1H, CH); 2,58 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₀H₁₃ClN₄O₄S), %: C=54.49, H=2.97, Cl=8.04, N=12.71, S=7.27. Знайдено, %: C=53.97, H=3.49, Cl=7.70, N=13.05, S=7.71

Загальні методи синтезу 3-(2-гетерил)-1,12а-дигідро-5Н-арил[2,3-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діонів **39-46, 95-104**

Шлях с. До 1.1 г (0.00285 моль) **23** в 10 мл етанолу додавали 0.3 г (0.00283 моль) карбонату натрію. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 60-80 ° С протягом 6 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ). Осад відфільтровували і перекристалізували.

Шлях е. До 1.1 г (0.00285 моль) **31** в 10 мл толуолу додавали 0.28 г (0.00277 моль) триетиламіну. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 60-70 ° С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою аналізу ТШХ). Осад відфільтровували і перекристалізували.

3-(2-метилфуран-3-іл)-1,12а-дигідро-5Н-нафто[2,3-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон **39**. Вихід 67%, т.п.=162⁰С. IR (KBr), cm⁻¹: 3210 (NH), 1710, 1690 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 8,33 (s, 1H, NH); 7,97 (m, 1H, CH-arom.); 7,90 (m, 1H, CH-arom.); 7,84 (s, 1H, CH); 7,83 (s, 1H, 1NH); 7,79 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,22 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,13 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 2,28 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₂N₄O₃S), %: C=57.95, H=3.43, N=15.90, S=9.10. Знайдено, %: C=57.25, H=3.13, N=15.22, S=9.50.

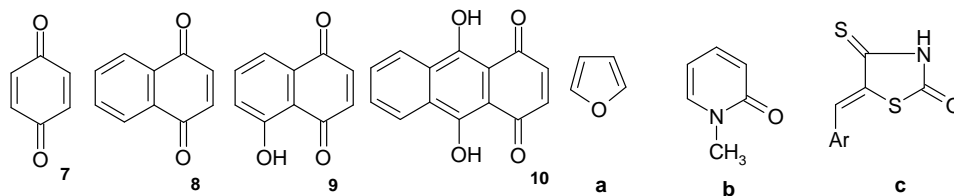
Загальний метод синтезу 6-хлоро-10-(2-гетерил)-5Н-арил[1,2-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-онів **105-112**

Шлях d. До 1.05 г (0.00272 моль) **31** в 10 мл толуолу додавали 0.32 г (0.00269 моль) тіоніл хлориду. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 70-80 ° С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ). Осад відфільтровували і перекристалізували.

6-хлоро-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-он **105**. Вихід 68%, т.п.=187⁰С. IR (KBr), cm⁻¹: 1690 (C=O), 1668 (C=N-), 720 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 8,01 (d, J=8,00 Hz, 1H, CH-arom.); 8,25 (d, J=7,65 Hz, 1H, CH); 7,90 (t, J=7,65, 1,02 Hz, 1H, CH-arom.); 7,64 (m, 1H, CH-arom.); 7,63 (m, 1H, CH); 7,22 (d, J=2,14 Hz, 1H, CH); 2,41 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉N₄O₂S), %: C=55.36, H=2.46, Cl=9.61, N=15.19, S=8.69. Знайдено, %: C=55.25, H=2.13, Cl=9.22, N=14.22, S=8.50.

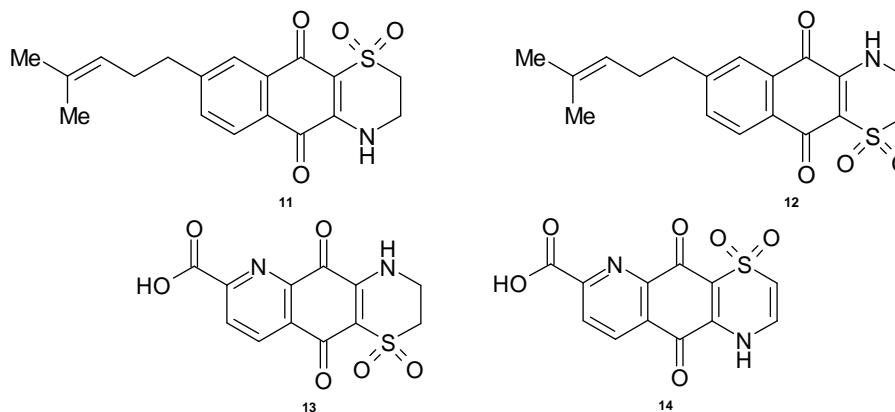
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Провівши аналіз літературних джерел стосовно хімії хіноїдних сполук нами було розроблено методику синтезу нових гетероциклічних ансамблів на основі 1,4-хіноїдних систем та синтезовано нові гетероциклічні похідні на основі ряду дієнофілів (1,4-бензохінону (**7**), 1,4-нафтохінону (**8**), 5-гідрокси-1,4-нафтохінону (**9**) та 9,10-дигідрокси-1,4-антрцендіону (**10**)) з дієнами (фураном (**a**), метилокспіридином (**b**) та арілметиліден-тіоксо-тіазолідонами (**c**)).



Наступною складовою роботи нами було глибоко досліджено S,N-вмісні гетероциклічні похідні 1,4-хінонів. Проявлена біологічна активність гетероциклічних молекул з атомами сірки та азоту в кільці, зазначена в статтях [3-8], викликає інтерес до спрямованого синтезу таких молекул. Протягом останніх 15-ти років в численних статтях повідомляється про синтез гетероциклічних сполук за участю S,N-бінуклеофілів.

Морські безхребетні виявилися багатим джерелом біологічно активних гетероциклічних природних сполук з хіноїдним і хромоновим фрагментами. У 2003 році були виділені з морської асцидії *Aplidium conicum* конікахінони А і В (**11, 12**) та асцидіатіазони А і В (**13, 14**) [9].

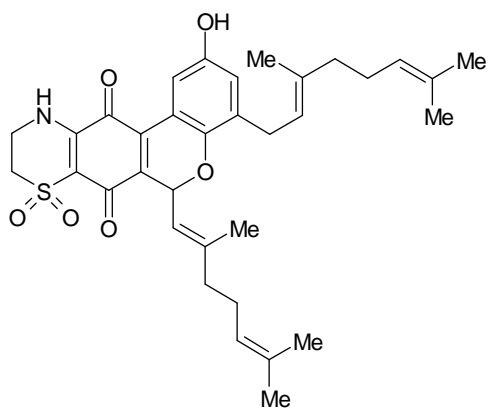


Вказані вище похідні нафтохінону, які існують у вигляді регіоізомерів з тіазиним кільцем, показали помірну цитотоксичність.

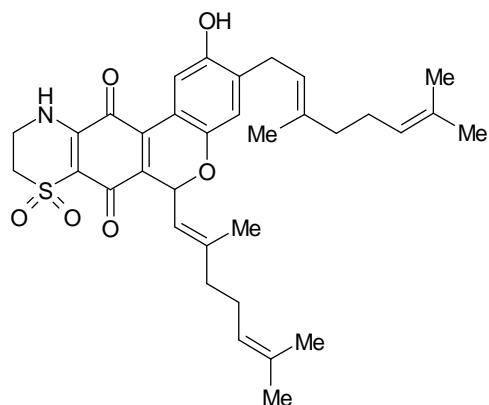
Ще однією категорією перспективних похідних нафтохінону є тіапідіахінони. Тіапідіахінони А і В (**15,16**) були виділені з середземноморської асцидії *Aplidium conicum*.

Обидві сполуки показали хорошу цитотоксичну дію проти лейкемії, що можна порівняти на рівні з доксорубіцином. Така протипухлинна дія пояснюється хінон функціональністю, так як хінони проходять окисно-відновні процеси через утворення гідрохінону, що відтворює неактивні форми кисню як супероксид [9].

Такі сполуки ще не синтезовані, що створює можливість до пошуку методів їх одержання [9].

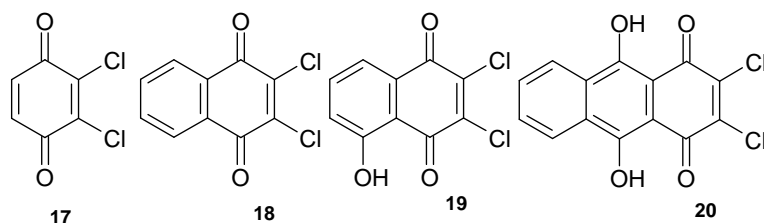


15



16

У нашій роботі розглянуто синтез ряду нових конденсованих гетероциклічних похідних сполук 1,4-бензохінону, 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону. Реалізацію даного підходу вдалось здійснити шляхом взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-бензохінону (**17**), 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (**18**), 2,3-дихлоро-5-гідрокси-1,4-нафтохінону (**19**) та 2,3-дихлоро-9,10-дигідроксиантра-1,4-діону (**20**) з відповідними S,N-бінуклеофілами (**21,22**).

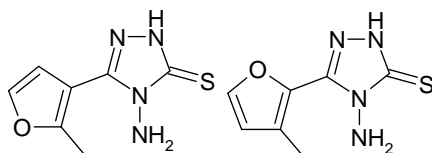


17

18

19

20



21

22

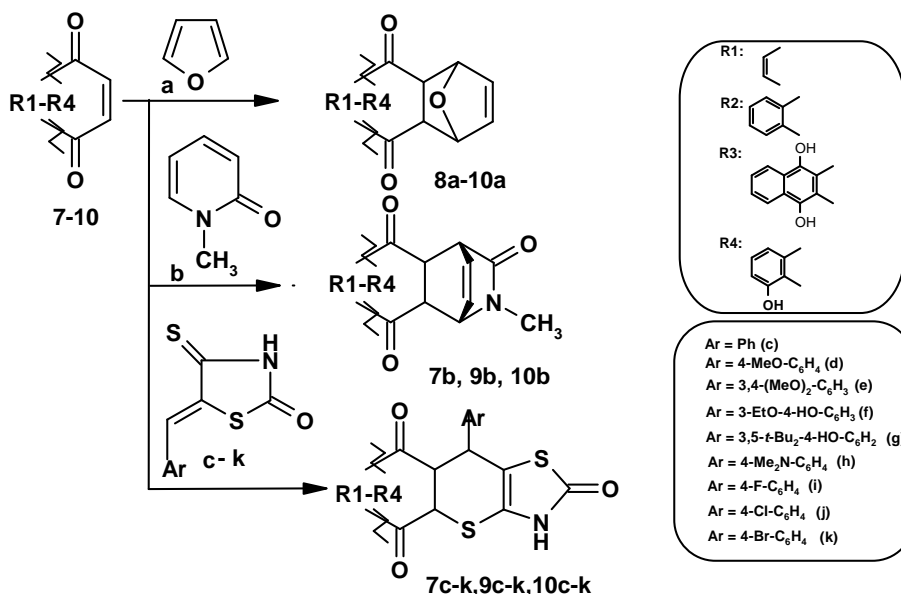
Провівши аналіз літературних джерел стосовно хімії хіноїдних сполук було розроблено методику синтезу нових гетероциклічних ансамблів на основі 1,4-хіноїдних систем, як синтетичних аналогів природних біологічно активних сполук.

Реакцію Дільса-Альдера дієнофілів **7-10** та гетеродієнів **a-k** проводили у середовищі ацетатної кислоти при 115-118 °С. Продукти перекристалізували з гептану. Було зауважено, що взаємодія бензохінону **7** з фураном **a** проходила з утворенням суміші продуктів (аналіз ТШХ), які не розділялися.

Гетероциклічні системи на основі 1,4-нафтохінону **8** з 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами та 1-метил-2-піридоном були синтезовані раніше та показали

високі результати протипухлинної активності [10]. На основі вищенаведеного нами запропоновано використання в якості дієнофілів 1,4-бензохінон, 5-гідрокси-1,4-нафтохінон та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діон. Дані хімічні перетворення наведені на схемі 1.

Схема 1

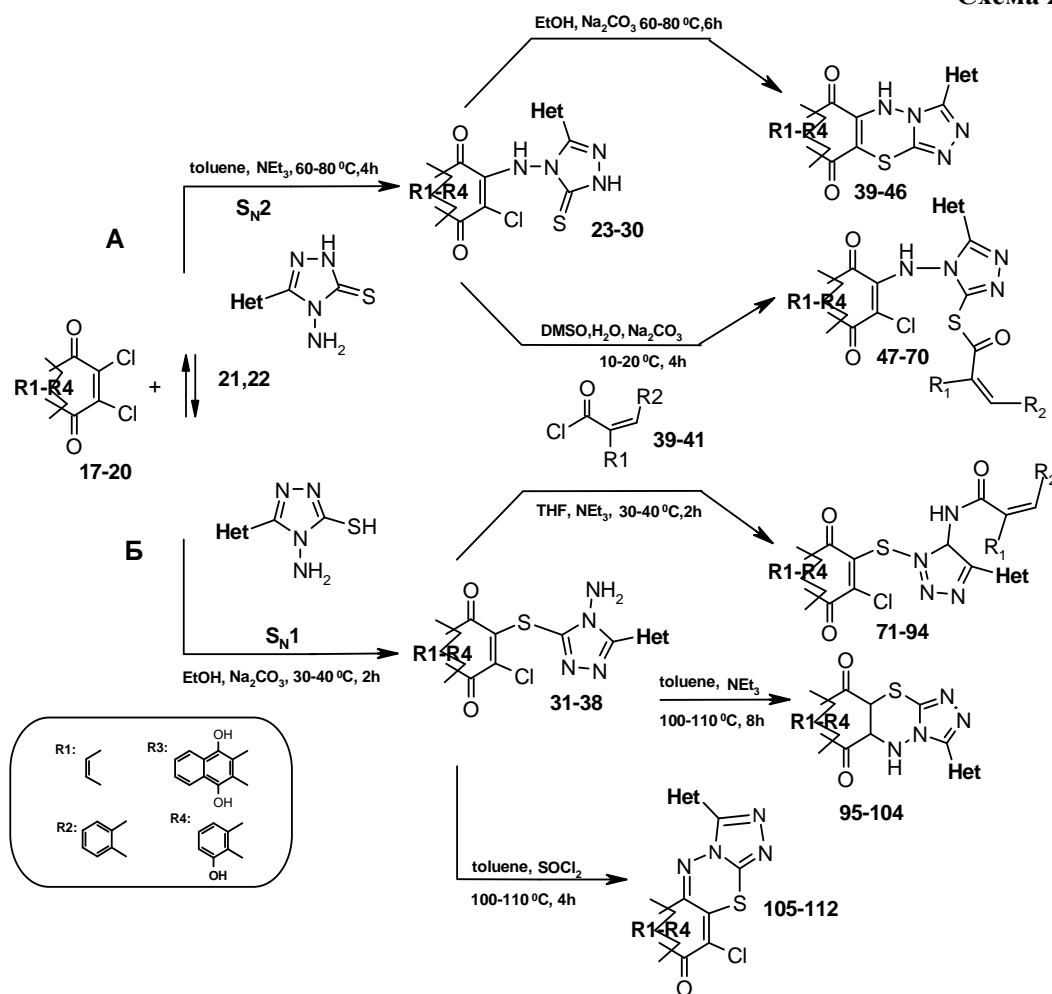


Завдяки амбідентним властивостям обраних бінуклеофілів нам вдалося підбираючи умови реакції одержати, як продукти N-нуклеофільного заміщення **23-30** так, відповідно, S-заміщенні атома хлору **31-38** з подальшою їх циклізацією до відповідних поліциклічних конденсованих гетероциклічних похідних 1,4-бензохінону, 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону **39-46, 95-112**, що відображено на нижче наведеній схемі 2.

Завдяки своїм структурним особливостям та наявності активних реакційних центрів отримані раніше сполуки **23-30, 31-38** можуть бути модифіковані по декількох напрямках з метою підвищення їх біологічної активності. Основними шляхами подальших перетворень отриманих хімічних структур є введення алкільних, ацильних, арильних замісників у гетероциклічний фрагмент молекули (нуклеофільний центр), а також шляхом дії ряду нуклеофільних реагентів на атом вуглецю у положенні C³ 1,4-бензохінону, 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону - введенням алкільних, арильних та глікозидних фрагментів.

На наведеній нижче схемі 2 проілюстровано один із варіантів перетворення структур **23-30, 31-38** введенням у молекулу залишків акрилових кислот по S,N-нуклеофільним центрам з утворенням сполук **47-70, 71-94**.

Схема 2



Нами було *in silico* спрогнозовано можливість прояву біологічної активності синтезованих сполук і на основі результатів молекулярного докінгу вибрано сполуки-хіти, які є цікавими для подальшого вивчення. Нижче наведена візуалізація результатів молекулярного докінгу, де зображена сполука-хіт зв'язується з фрагментом ДНК та в порівнянні зі стандартним лігандом.

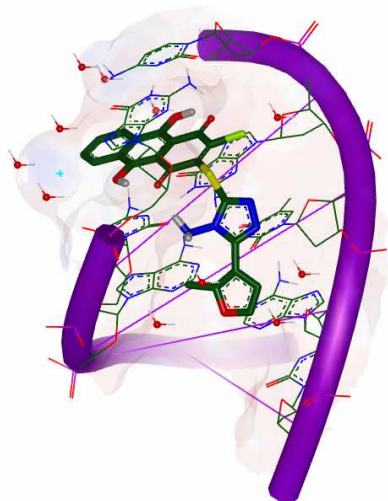


Рис. 1. Сполука-хіт у області зв'язування фрагмента ДНК.

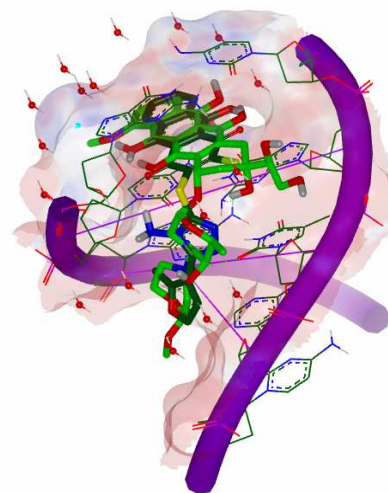


Рис.2. Сполука-хіт у області зв'язування фрагмента ДНК, накладання зі стандартним лігандом.

ВИСНОВКИ

1. Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів. Розроблено зручні і прості препаративні методики одержання гетероциклічних похідних 1,4-хінонів з різними біологічно активними фрагментами, що дає можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук.
2. Розроблено методику синтезу гетероциклічних похідних на основі 1,4-хіноїдних сполук реакцією Дільса-Альдера з рядом гетеродієнів. Синтезовано гетероциклічні системи на основі 1,4-бензохінону, юглону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону з фураном, 1-метил-2-піридоном та 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами та їх відповідних 2,3-дихлоропохідних з обраними S,N-бінуклеофілами.
3. Віртуальним *in silico* скринінгом виявлено низку перспективних з точки зору практичного застосування нових біологічно активних сполук, що можуть проявляти протираксову активність.

Список літератури

1. Lin K.S. Synthesis and β -amyloid binding properties of rhenium 2-phenylbenzothiazoles / K.S. Lin, M.L. Debnath, C.A. Mathis, W. Klunk // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters – 2009. - Vol. 19. - P. 2258–2262.
2. Serdons K. ^{11}C -labelled PIB analogues as potential tracer agents for *in vivo* imaging of amyloid β in Alzheimer's disease / K. Serdons, T. Verduyck, D. Vanderghinste, P. Borghgraef, J. Cleynhens, F. VanLeuven, H. Kung, G. Bormans, A. Verbruggen // Eur. J. Med. Chem. – 2009. - Vol. 44. - P. 1415–1426.

3. Turan-Zitouni G. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, A. Özdemir, Z.A. Kaplancikli, M.T. Yildiz // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 39. – P. 267–272.
4. Huang S.T. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles / S.T. Huang, I.J. Hsei, C. Chen // Bioorg. Med. Chem. – 2006. - Vol. 14. – P. 6106–6119.
5. Lion C.J. Antitumour properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones ('quinols') / C.J. Lion, C.S. Matthews, G.Wells, T.D. Bradshaw, M.F.G. Stevens, A.D. Westwell // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. - Vol. 16. - P. 5005–5008.
6. Siddiqui N. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain / N. Siddiqui, S.N. Pandeya, S.A. Khau, J. Stables, A. Rana, M. Alam, Md. F. Arshad, M.A. Bhat // Bioorg. Med. Chem. – 2007. - Vol. 17. – P. 255–259.
7. Russo F. Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimido- benzoxazoles with analgesic and anti-inflammatory properties / F. Russo, G. Romeo, N.A. Santagati, A. Caruso, V. Cutuli, D. Amore // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 29. – P. 569–578.
8. Russo F. Synthesis and evaluation of the antibacterial activity of benzothiazole derivatives of 1,3,4-thiadiazole and imidazo/2,1-b/1,3,4- thiadiazole / F. Russo, M. Santagati // Farmaco Ed. Sci. – 1976. – Vol. 31. – P. 41–48.
9. Musser J.H. Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4- oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents / J.H. Musser, R.E. Brown, B. Love, K. Baily, H. Jones, R. Kahen, F. Haung, A. Khandwala, M. Leibowitz // J. Med. Chem. – 1984. – Vol. 27. – P. 121–125.
10. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // Journal of Sulfur Chemistry – 2008. - Vol. 29. - P. 151–162.

Шах Ю.И. Синтез новых полигетероциклических производных 1,4-хинонов как потенциальных противораковых препаратов / Ю.И. Шах, А.В. Кудриницкая, Ю.А. Думанская, Б.Я. Литвин, А.И. Ковальчук, Х.Б. Болибрух, А.И. Кархут, Р.Т. Конечная, С.В. Половкович, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.414-427.

Синтезированы новые конденсированные и анелированные гетероциклические производные 1,4-хинонов. Проведены реакции циклоконденсации с получением полигетероциклических структур производных 1,4-хинонов. Модифицировано реакциями циклизации и нулеофильного замещения производные 1,4-хинонов. Установлено *in silico* возможность проявления биологической активности синтезированными соединениями.

Ключевые слова: 1,4-хиноны, гетеродиены, N, S-бинуклеофилы, биологическая активность.

SYNTHESIS OF NEW POLYHETEROCYCLIC 1,4-QUINONE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-CANCER DRUGS

Shakh Yu.I., Kudrinetska A.V., Dumanska Yu.A., Lytvyn B.Y., Kovalchuk O.I., Bolibruch K.B., Karkhut A.I., Konechna R.T., Polovkovych S.V., Novikov V.P.

*National University «Lviv Polytechnic», Lviv, Ukraine
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

New condensed and annelated heterocyclic derivatives of 1,4-quinones were synthesized. Cyclocondensation reactions with obtaining polyheterocyclic structures of 1,4-quinone derivatives were carried out. Method of synthesis of heterocyclic derivatives based on 1,4-quinoid compounds using Diels-Alder reaction with a number of heterodienes was

elaborated. Heterocyclic systems based on 1,4-benzoquinone, 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 9,10-dihydroxyantra-1,4-dione with furan, 1-methyl-2-pyridone and 5-arylmethyliden-4-thioxo-2-thiazolidones were synthesized. Derivatives of 1,4-quinones were modified by reactions of cyclization and nucleophilic substitution. The conditions of nucleophilic substitution in the reactions of 2,3-dichlorosubstituted-1,4-quinones with ambident nucleophiles were established. N- and S-substituted derivatives of annelated compounds of 1,4-quinones were obtained. Cyclization reactions of N,S-substituted products with the formation of compounds containing thiadiazine ring were carried out. By interaction of annelated derivatives of 1,4-quinones with chloranhydrides of α , β -unsaturated acids, a number of reactive dienophiles was obtained. Due to the structural features and the presence of active reaction centers of obtained compounds ways of the modification them in several directions to improve the biological activity were established. The main ways for further transformations of obtained chemical structures is the introduction of alkyl, acyl, aryl substituents in the heterocyclic fragment of the molecule (nucleophilic center), and also by a number of nucleophilic reagents on the carbon atom at position C³ of 1,4-benzoquinone, 1,4-naphthoquinone, 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 9,10-dihydroxyantra-1,4-dione - by the introduction of alkyl, aryl and glycoside fragments. As biotargets for implementation receptor-directed molecular docking crystallographic model of DNA fragment was chosen. Opportunity of displaying biological activity of the synthesized compounds *in silico* was established. Given in the work experimental material is new in the synthesis of heterocyclic derivatives of 1,4-quinones. A convenient and simple method of obtaining preparative heterocyclic derivatives of 1,4-quinones with various biologically active fragments, which makes it possible to carry out purposeful design of new biologically active compounds was established. A number of promising from the point of view of practical application new biologically active compounds, that may exhibit anticancer activity, was revealed by experimental biological screening [1-10].

Keywords: 1,4-quinones, cyclocondensation, nucleophilic substitution, polyheterocycles, heterodienes, N,S-binucleophiles, biological activity.

References

1. Lin K.S., Debnath M.L., Mathis C.A., Klunk W. Synthesis and β -amyloid binding properties of rhenium 2-phenylbenzothiazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 2258 (2009).
2. Serdons K., Verduyck T., Vanderghinste D., Borghraef P., Cleynhens J., VanLeuven F., Kung H., Bormans G., Verbruggen A. ¹¹C-labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid β in Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1415 (2009).
3. Turan-Zitouni G., Demirayak S., Özdemir A., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 267 (2003).
4. Huang S.T., Hsei I.J., Chen C. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 6106 (2006).
5. Lion C.J., Matthews C.S., Wells G., Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Westwell A.D. Antitumour properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones ('quinols'), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 5005 (2006).
6. Siddiqui N., Pandeya S.N., Khau S.A., Stables J., Rana A., Alam M., Arshad Md. F., Bhat M.A. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 255 (2007).

7. Russo F., Romeo G., Santagati N.A., Caruso A., Cutuli V., Amore D. Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimido- benzoxazoles with analgesic and anti-inflammatory properties, *Eur. J. Med.Chem.*, **29**, 569 (1994).
8. Russo F., Santagati M. Synthesis and evaluation of the antibacterial activity of benzothiazole derivatives of 1,3,4-thiadiazole and imidazo/2,1-b/1,3,4-thiadiazole, *Farmaco Ed. Sci.*, **31**, 41 (1976).
9. Musser J.H., Brown R.E., Love B., Baily K., Jones H., Kahen R., Haung F., Khandwala A., Leibowitz M. Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4- oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents, *J. Med. Chem.*, **27**, 121 (1984).
10. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety, *Journal of Sulfur Chemistry*, **29**, 151 (2008).

Поступила в редакцію 19.11.2013 з.