

ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

На правах рукопису

БОЛІВРУХ Лілія Дмитрівна

РЕАКЦІЇ 1,4-ХІНОНІВ, 1,4-ХІНОНІМІНІВ,
4-ХІНОНОНІВ З СН-КИСЛОТАМИ

Спеціальність 02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів - 1994



00756515 (Т)

2 -

Роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, напівпродуктів та барвників Державного університету "Львівська політехніка"

Наукові керівники:

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| 1. Доктор хімічних наук, професор | Колесников Валерій Тимофійович |
| 2. Доктор хімічних наук, професор | Маковецький Валентин Павлович |

Науковий консультант:

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| 1. Кандидат хімічних наук, доцент | Новіков Володимир Павлович |
|--------------------------------------|----------------------------|

Офіційні опоненти:

- | | |
|---|---------------------------------|
| 1. Доктор хімічних наук, старший науковий співробітник | Бурмістров Костянтин Сергійович |
| 2. Кандидат хімічних наук, доцент | Дончак Володимир Андрійович |

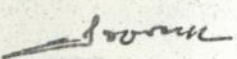
Провідна установа: Донбаська державна машинобудівна академія
(відділ хімії)

Захис відбудеться "4".....1994 року в
...15 год. на засіданні спеціалізованої Ради № 068.36.05. у Державному університеті "Львівська політехніка" (290646, Львів-13, пл.Св.Юра 3/1, ауд 339)

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці Державного університету "Львівська політехніка" (вул.Професорська, 1).

Автореферат розіслано "3".....1994 року

Вчений секретар
спеціалізованої Рченої ради
доктор хімічних наук, професор


Федорова В.О.

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Хіноїдні сполуки відіграють виняткову роль в біохімічних процесах живого організму. З іншого боку, висока реакційна здатність і широкі можливості практичного застосування (лікарські препарати, пестициди і т.д.) зумовлюють постійно неслабнучий інтерес до дослідження цих структур.

Однак, не дивлячись на вже майже столітнє вивчення, є ряд нерозв'язаних питань, зокрема про реакції хіноїдних сполук з СН-кислотами - слухними м'якими нуклеофільними зондами для вивчення реакційної здатності об'єктів, які досліджуються. Взаємодії таких хіноїдних і псевдохіноїдних структур як хіноніміни, хінонметиди і хінолони з вищевказаними об'єктами не досліджувались зовсім; обмежені відомості про подібні взаємодії навіть і в достатньо добре вивчених заміщених 1,2- і 1,4-нафтохінонах.

Усунення цих прогалин і покладено в основу даного дослідження. Необхідно також відзначити, що серед продуктів взаємодії простих хінонів з СН-кислотами виявлені сильні діючі антиоксиданти, які по своїй активності перевершують еталонний α -токоферол і тому ідея оцінити можливість одержання подібних результатів на інших хіноїдних об'єктах виглядає дуже привабливою.

Мета роботи. Синтез, вивчення будови і реакційної здатності заміщених нафтохінонів і їх аналогів - 1,4-хінонімінів, хінонметидів і 4-хінолонів з карбаніонами СН-кислот; пошук нових високо-ефективних антиоксидантів, пестицидів та інших речовин з корисними властивостями.

Наукова новизна. На основі квантовохімічних розрахунків спрогнозована орієнтація нуклеофільної атаки карбаніонами СН-кислот на реакційні центри хіноїдних об'єктів.

Показано, що утворення моно- і дигалогеназаміщених 6-бром-1,2-нафтохінону відбувається по механізму транс-аксіально-го приєднання галогену по подвійному зв'язку хіноїдного ядра з подальшим регіоселективним елімінуванням галогеноводню. Поза залежністю від положення атомів галогену в їх молекулах, реакції з СН-кислотами протікають виключно з участю C^4 -реакційного центру. Вперше детально досліджено взаємодію хінолінахінону-5,8 з СН-кислотою, яка приводить до багатокomпонентної суміші продуктів реакції, встановлено протікання процесу по обох нерівноцінних реак-

ційних центрах хіноїдного ядра в утворенням багатоядерних конденсованих фуранових систем ізомерної будови.

Розвинуті уявлення про реакційну здатність 1,4-хінонімінів. Вперше показані 1,4-хіноніміни в реакціях з м'якими карбаніонами в-дикарбонільних сполук.

Вивчено і становлено вплив електронних і стеричних факторів на протікання процесу етилювання 4-гідроксихінолінів і умови утворення 4-хінолонів.

Практична цінність роботи. Розроблені методи одержання галогенозаміщених 6-бром-1,2-нафтохінону дозволяють здійснити цілеспрямований синтез речовин з практично корисними властивостями.

Розроблений метод синтезу 2-гідрокси-4-хінолон-3-карбонових кис. т дає можливість одержання речовин цього ряду, що важкодоступні іншими шляхами, з цінними фізіологічними властивостями. Серед синтезованих сполук виявлені препарати з сильною антиоксидантною активністю, які представляють практичний інтерес. Виявлені речовини володіють пестицидними властивостями.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповілились на Всесоюзній нараді "Механізми реакцій нуклеофільного заміщення і присоєдинення" (Донецьк, 1991), Всесоюзній конференції по хімії хінонів і хіноїдних сполук (Красноярськ, 1991), 33-му IUPAC конгресі (Будапешт, 1991), XVI Українській республіканській конференції по органічній хімії (Тернопіль, 1992) і на науково-технічних конференціях Державного університету "Львівська політехніка" в 1988-1993 роках.

Публікації. По матеріалах дисертації опубліковано 7 статей, та 7 доповідей, інструкція до лабораторних робіт.

Обсяг роботи. Дисертація викладена на 209 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 6 глав, висновків, містить 43 малюнків, 19 таблиць, і список цитованої літератури з 294 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ, ЕЛЕКТРОННА І ПРОСТОРОВА БУДОВА ДОСЛІДЖУВАНИХ СТРУКТУР

З метою оцінки реакційної здатності сполук з хіноїдним фра-

ментом були виконані квантовохімічні розрахунки методом МО ЛКАО ССП в наближенні ЧДП для 1,2-нафтохінонів (1-3, 5а), нафталінонів (6-9), хіноніміна (10) і хінолона (11).

Згідно розрахунків донорно-акцепторних властивостей досліджувані об'єкти (1-11) є поганими донорами і не дуже сильними акцепторами. Введення замісників (Cl, Br, NH₂, NH, CH₂) сильно впливає на аміну величин дипольних моментів, що узгоджується з легкістю поляризації цих сполук. Максимальне значення величин коефіцієнтів по НЕМО при C⁴-атомі в 1,2-нафтохінонах (1-3, 5а) вказує напрям атаки м'яким карбаніоном СН-кислоти на цей реакційний центр поза залежністю від розташування атомів галогену в їх молекулах (реалізується орбітальний контроль). Екзоциклічний атом вуглецю нафталінонів (7а,б - 9) (max вклад в НЕМО) є найбільш сприятливим місцем атаки карбаніоном, однак, в реальних умовах просторове оточення цього м'якого центру фенільними замісниками перешкоджає протіканню такої взаємодії. Хінонімін (10) володіє двома центрами з максимальним внеском по НЕМО, - C¹ (0,380)^{δ+} та C³ (0,325). При розгляді зарядів на цих атомах, слід віддати перевагу участі в реакціях з м'якими нуклеофільними реагентами C³-центру, однак необхідно враховувати реалізацію і обох можливостей.

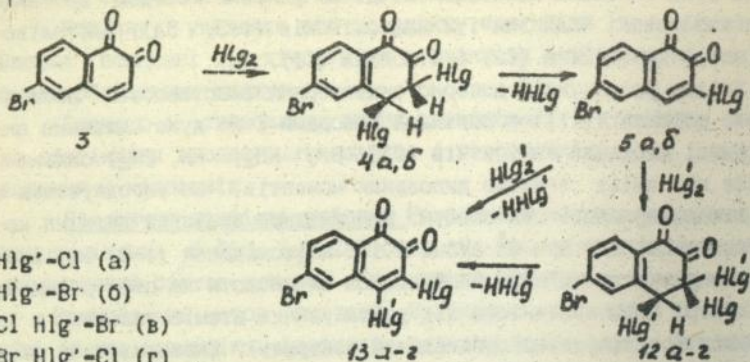
В молекулі хінолону (11) найбільш реакційноздатним центром по відношенню до карбаніону СН-кислоти є C³-центр (max НРМО - 0,410, min q - 0,145).

2. РЕАКЦІЇ ЗАМІШЕНИХ НАФТОХІНОНІВ З КАРБАНІОНАМИ СН-КИСЛОТ

В літературі відсутні узагальнюючі відомості про вплив замісників на взаємодію нафтохінонів з β-дикарбонільними сполуками. Приймаючи до уваги, що серед похідних 5-гідрокси-1,4-нафтохінону (югдону) та 6-бром-1,2-нафтохінону (бонафону) виявлено цілий ряд речовин з комплексом практично цінних властивостей, а їх реакції з карбаніонами СН-кислот не вивчені, являє теоретичний та практичний інтерес дослідити таку можливість в цьому ряді.

Для досягнення вищевказаних цілей спочатку було досліджено галогенування 6-бром-1,2-нафтохінону (3) (схема 1)

Утворення галогензамішених (5а,б;12а-г) протікає по механізму приєднання молекули галогену по C³-C⁴ зв'язку через дигалогеніди (4а,б) або тригалогеніди (12а-г) з наступним елімінуванням



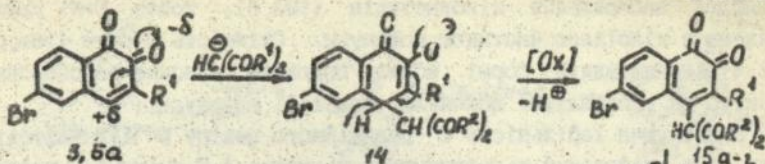
- Hlg-Hlg'-Cl (a)
- Hlg-Hlg'-Br (б)
- Hlg-Cl Hlg'-Br (в)
- Hlg-Br Hlg'-Cl (г)

з них галогеноводню. Будова гідрогалогенідів (4a,b; 12a-г) однозначно підтверджена ІІІ та ПМР-спектроскопією. Високочастотний всув смуги поглинання $C^2=O$ групи в області $1725-1738\text{ см}^{-1}$ у порівнянні з вихідними та кінцевими хінонами (3; 5a,b; 13a-г) ($\nu_{C=O}$ $1685-1705\text{ см}^{-1}$) свідчить про порушення хіноїдної системи спряження, виведення її з площинної конфігурації в циклогексенове півкрісло. Віднесення констант спин-спинової взаємодії протонів C^2-C^3 -зв'язку галогенідів (4a,b) $J_{2,3} = 9-3.3\text{ Гц}$, характерно транс-діаксіальному розташуванню атомів галогену.

Селективне відщеплення хлоро- або бромоводню з дигалогенідів (4a,b) зумовлене анхімерним впливом $C^2=O$ групи, а з тригалогенідів (12a-г) геометрично напруженим оточенням C^2-C^3 зв'язку, який зникає при син-елімінуванні з гош-розташуванням атомів галогену та водню, які відходять.

Взаємодії галогенохінонів (5a,b; 13a-г) з СН-кислотами протікають швидко і з хорошими виходами і в присутності кислот ($ZnCl_2$, BF_3), так і з основами (піперидин, триетиламін) Льюїса, $NaOMe$. Вснафтон (3) та його моногалогензаміщені (5a,b) приєднують м'який карбоніон СН-кислоти по самому м'якому C^4 центру, утворюючи інтермедіат (14). Останній, в умовах основного каталізу і присутності окисника, утворює о-хінони (15a-г), які в лужному середовищі перетворюються в ізомерні хінонметиди (16a-г). Метилування їх веде до стійких 2-метокси-1,4-нафталінонів (17a-г) (схема 2).

Дигалогенохінони (13a-г) реагують з СН-кислотами з заміщенням атому галогену, виключно при C^4 -атомі, утворюючи спочатку

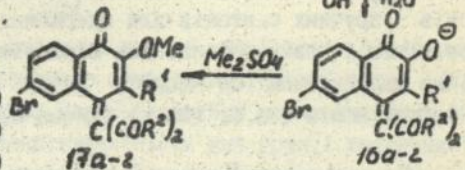


R¹-H R²-Me (3, 15a-17a)

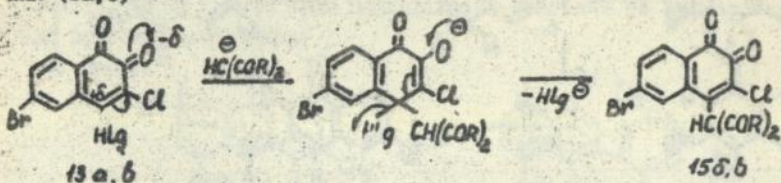
R¹-Cl R²-Me (5a, 15б-17б)

R¹-H R²-OEt (5a, 15в-17в)

R¹-Cl R²-OEt (5б, 15г-17г)



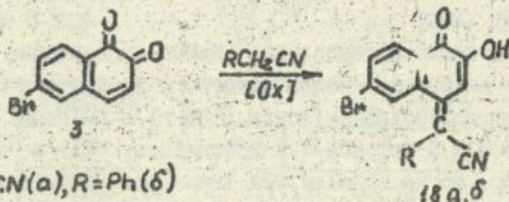
o-хінони (15б,в) ідентичні продуктам, які одержані з монозаміщених (5a,б)



Hg = Cl (13a); Hg = Br (13в); R = Me (15б); R = OEt (15в)

Спектральні дані свідчать, що ацетилацетоновий фрагмент в о-нафтохінонах (15а,б) знаходиться в енольній формі. Відсутність в спектрі ІМР сигналу протону групи -HC(COR)₂ і наявність в слабкому поді синглету енольного гідроксилу при 15-16.6 м.д., який зникає при додаванні D₂O, а також синглету еквівалентних метильних груп ацетилацетонового замісника при 1.74 м.д. (6H) вказує, що однакове хімічне оточення передбачає існування кетосольного фрагменту в площині, близькій до перпендикулярної нафталіновому ядру.

Реакції бонафтону (3) з нітрилвмісними СН-кислотами ведуть до (18а,б).

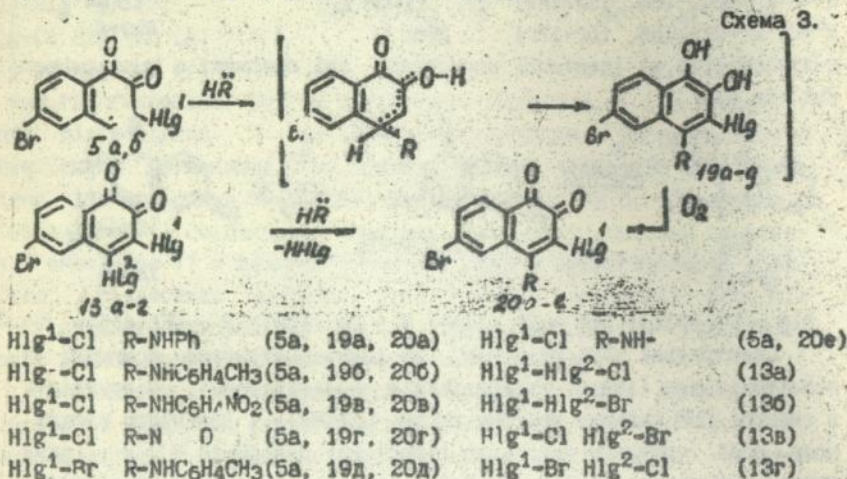


R = CN(а), R = Ph(б)

Необхідно відзначити, що присутність ціаногрупи додатково

поглиблєше забарвлення хінонметидів (18а,б), тобто С=N- група спряжена з хіноїдною частиною молекули. Стійкість сполук (18а,б) в 1,4-хінонметидній формі можна пояснити внеском резонансних структур як нейтральної молекули, так і її аніону.

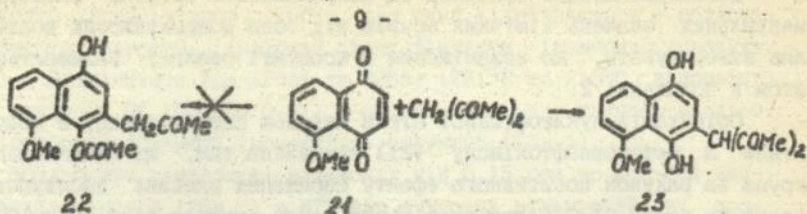
Враховуючи лабільність С⁴-реакційного центру в 1,2-нафтохінонах був здійснений цілеспрямований синтез 4-R-аміно-1,2-нафтохінонів - зручних сьєттонів для одержання різноманітних 1,4-нафтохінонімінів і нових потенційних біологічно активних речовин. Аналогічно карбаніонам СН-кислот, аміни також атакують С⁴ атом 1,2-нафтохінонів (5а,б; 13а-г) (схема 3).



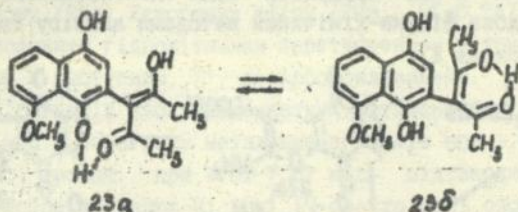
Заміщення атому галогену залишком аміну відбувається саме при С⁴-атомі і підтверджено зустрічним синтезом. Взаємодія 3,4-дихлор- (13а), 3-хлор-4-бром- (13в) і 3-хлор-6-бром-1,2-нафтохінону (5а) з еквівалентною кількістю аміну веде до продуктів, які за своїми фізико-хімічними константами виявились ідентичними та мають будову (20а)

Експериментально встановлена прямо-пропорційна залежність між основністю аміну та виходом кінцевого продукту в реакціях заміщення 3,4-дигалогенонафтохінонів (13а-г) з амінами.

При взаємодії 5-метокси-1,4-нафтохінону (21) з ацетилацетоном встановлено, що на відміну від інших 1,4-хінонів не спостерігається внутрішнє молекулярне о-ацилювання (22)

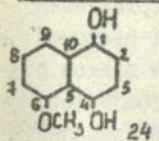


Спектр ПМР розчинів свідчить про те, що відразу після розчинення в ДМСО рівновага практично зсувена в сторону форми (23а): спостерігаються сигнали двох нееквівалентних метильних груп δ2.57 та 2.80 м.д. Магнітна нееквівалентність цих груп і зміщення їх в область слабого поля в порівнянні з відповідними сигналами ацетону (δ 2.2 м.д.) можливі тільки у випадку утворення хелату (23а), тобто тільки якщо нафталіновий фрагмент та β-дикарбонільний замісник копланарні.



В таблиці 1 представлені значення хімічних зсувів ЯМР¹³C (δс) для атомів нафталінового фрагменту сполуки (23) і відповідні хімічні зсуви незаміщеного 5-метокси-1,4-дигідроксинафталіну (24), розраховані в наближенні адитивного впливу замісників в ароматичному циклі: оцінка проведена на основі експериментальних даних для похідних нафталіну. Розрахункові та експериментальні значення хімічних зсувів атомів вуглецю в положеннях 6,7 та 8 добре узгоджуються між собою, якщо припустити наявність зміщення точки відрахунку експериментальних хімічних зсувів відносно розрахованих на 3 м.д.

Таблиця 1

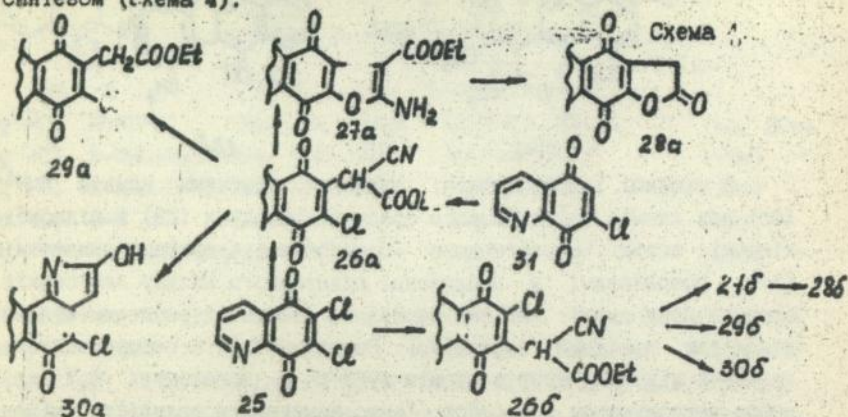
|  <p>24</p> | Хімізсуви | ¹³ C, м.д. | | | | | | | | | |
|--|-----------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Сполука (24) | | 145 | 111 | 110 | 140 | 121 | 157 | 104 | 110 | 113 | 127 |
| Сполука (23) | | 150 | 106 | 122 | 135 | 124 | 153 | 101 | 115 | 122 | 124 |

Детальний аналіз величини та напрямленості змієнь експериментальних значень хімічних зсувів від осно розрахункових дозволяє стверджувати, що незамісним в продукті реакції залишається атом в положенні 2.

Орієнтація нуклеофільної атаки аніоном ацетилацетону в положення 3 метоксинафтохінону (21) зумовлена тим, що метоксильна група за рахунок позитивного ефекту спряження виявляє пасивуючий вплив на групу С⁴-О і електрофільний центр виникає біля атому С³.

Атом азоту піридинового кільця не повинен виявляти суттєвого значення на розподілення електронної густини на атомах С⁶ та С⁷ молекули 6,7-дихлорхінолінхінону-5,8 (25), однак він вносить в цю структуру аспект асиметрії.

Дійсно, при взаємодії хінону (25) з етилціанацетатом в умовах реакції Міхаєля процес протікає з утворенням багатоконпонентної суміші продуктів, розділених методом препаративної хроматографії. Основних п'ять продуктів були ідентифіковані і для них встановлена будова фізико-хімічними методами аналізу та зустрічним синтезом (схема 4).

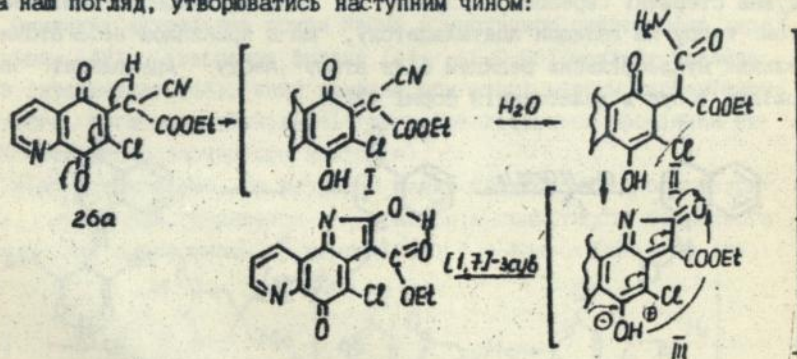


Первинними продуктами взаємодії дихлорхінолінхінону (25) з ціаноцетовим ефіром є монохлорзаміснені (26а,б), причому співвідношення 6-із мєра (26а, R_f-0,93) до 7-замісненого (26б, R_f-0,91) приблизно 3:2. Ідентифікація (26а) проведена порівнянням ІЧ-спектрів і пробою змішування з 6-(1-етоксикарбоніл-1-ціанометил)-7-хлорхіноліном-5,8 (26а), одержаним альтернативним шляхом з хлорхінолінхінону (33). ІЧ-спектри хінону (26а), синтезованого різними шляхами, ідентичні. Близький по характеру смуг поглинання

ІЧ-спектр 7-заміщеного (26б), але який відрізняється в області "відбитків пальців", дозволяє ідентифікувати ізомерний продукт (26б). Відмінність $T_{пл}$ (26а) та (26б) (221°C та 215°C, відповідно), значень R_f (0,93 а 0,91), а також дані елементного аналізу повністю підтверджують ізомерність структур (26а,б).

Збільшення тривалості взаємодії від 0,15 год до 2,0 год знижує вихід хінонів (26а, б) з 67% до слідових кількостей цих продуктів. Подібна динамічна картина спостерігається і при проведенні процесу в більш жорстких умовах (100°C, MeONa). Вище наведені факти свідчать, що решта продуктів утворюється переважно з цих двох ізомерів (26а,б), шляхом різноманітних перетворень та ізомеризацій, які виникають в умовах як основного, так і наступного кислого каталізу. Утворення амінофуранових структур типу (27а) характерно для подібних взаємодій ціаноцетового ефіру. Обробка його розчином конц. HCl на холоді з наступним кип'ятінням в спирті веде до кумарону (28а). Утворення ефіру (29а, $R_f=0,74$) з хінону (26а) можна пояснити гідролітичним перетворенням нітрильної групи в карбоксильну з наступним γ декарбоксилюванням. Наявність в спектрі ПМР сигналів двох неадекватних метиленових груп при 3.8 м.д. та 4.3 м.д., синглету метильних протонів при 1.78 м.д. і мультиплет 3H, аромат. при 7.01-7.67 м.д. підтверджують будову ефіру (29а). Добре доповнює ці дані ІЧ-спектр цієї сполуки, cm^{-1} , 1820 (C=O, ефірна), 1682 (C=O, хіноїдна), 1280 (C-O-C).

Виділений гетероцикл (30а, $R_f=0,23$) хіміміною будови може, на наш погляд, утворюватись наступним чином:



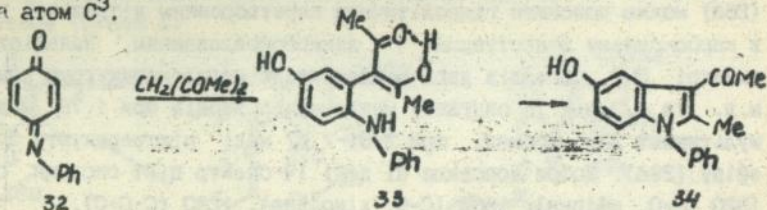
Ізомеризація хінону (26а) веде до о-метилхінону (I), частковий гідроліз C=N групи перетворює останній в інтермедіат (II) який гетероциклізується у фенол (III), а [1,7]-сигматронний зсув

протону гідроксильної групи на карбонільний атом кисню пірольного кільця веде до гетероциклу (30а).

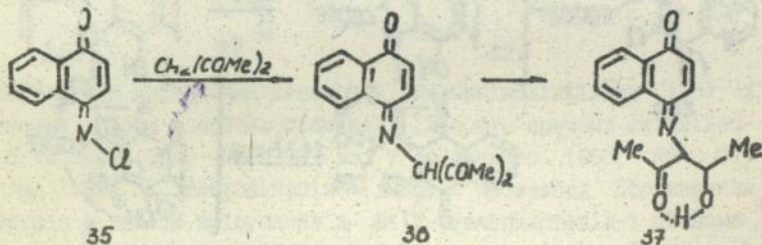
На основі порівняльного аналізу хроматограм реакційних мас при різних температурах та відрізках часу, витікає віднесення ізомерних продуктів (266-306), які одержані в ході цього процесу.

3. ВЗАЄМОДІЯ 1,4-ХІНОНІМІНІВ ТА 4-ХІНОЛОНІВ З КАРБОНІЛ- ТА НІТРИЛЕМІСНИМИ СН- ІСЛОТАМИ

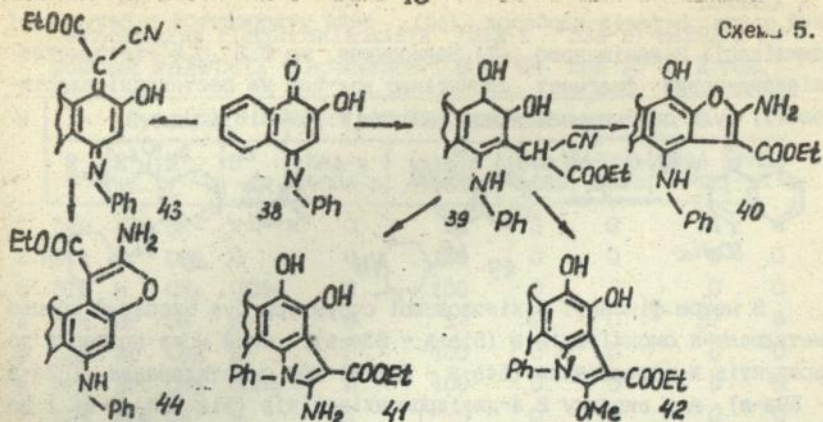
Згідно квантовохімічному розрахунку в молекулі 1,4-хіноніміну найбільш реакційновдатними при взаємодіях в реакціях з нуклеофільними реагентами є атоми вуглецю карбонільної групи і положення 3, однак, враховуючи величини зарядів (табл.1), в реакціях з м'якими карбаніонами перевагу повинен мати центр C³. Дійсно, основний продукт (34) реакції ацетилацетону з N-феніл-1,4-беназохіноніміном (32) є результатом нуклеофільної атаки м'якого карбаніону на атом C³.



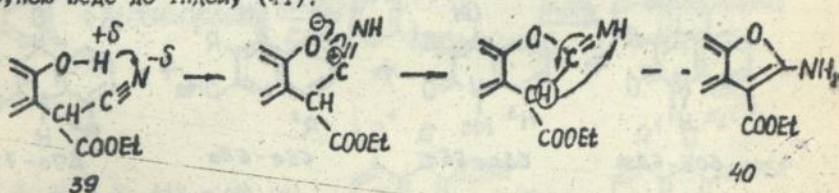
Заміна фенільного фрагменту на атом хлору в хіноніміні (35) усуває стеричні перешкоди і сприяє прискоренню процесу заміщення атомом хлору на залишок ацетилацетону, що є прикладом небагаточисельних нуклеофільних реакцій біля атому азоту. Ацетилацетон у зв'язаній формі в хелатованій формі (37).



Реакція цітчоцтового ефіру з хіноніміном (38) веде до багатокомпонентної суміші продуктів, чотири з яких (40-42,44) були виділені та ідентифіковані методом препаративної хроматографії (схема 5).

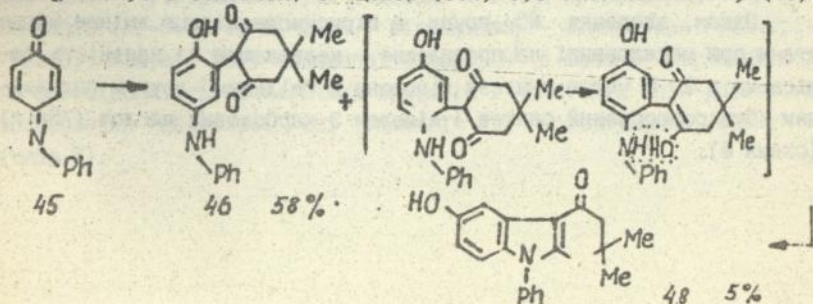


Тільки реалізація участі в процесі інтермідіату (39) дозволяє одержати фуран (40, Rf=0,8) та індоли (41, Rf=0,72; 42, Rf=0,58). Безперечно, перший утворюється завдяки атаці гідрокси-групи на потрійний зв'язок C=N з наступною ізомеризацією іміно-форми в аміну. Циклізація за подібним механізмом в феніламіногрупою веде до індолу (41).

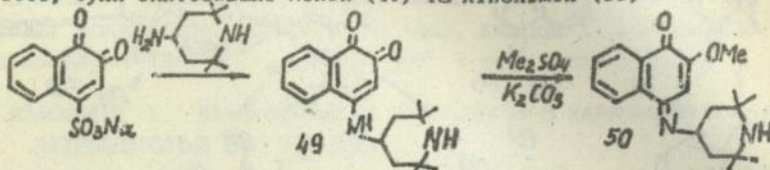


Омилення нітрильної групи NaOMe з наступною циклізацією веде до індолу (42). Утворення фурану (44, Rf=0,35) можливе виключно через інтермідіат (43), який виникає при атаці м'яким карбаніоном жорсткого вуглецю карбонільної групи (реалізується проміжний випадок орбітально-зарядового контролю).

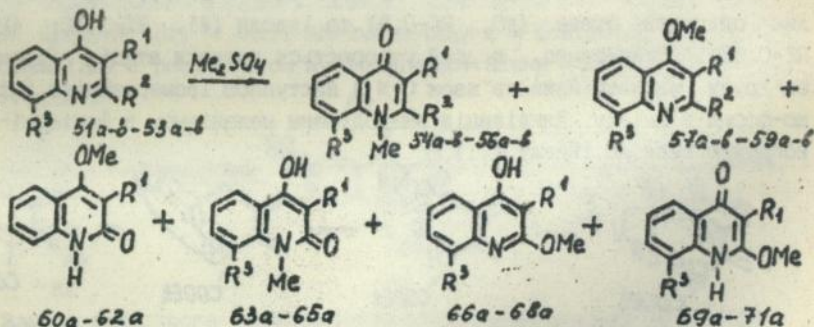
Нами встановлено, що всупереч даним квантовохімічного розрахунку, циклічний β -дикетон - дімедон в присутності безводного ZnCl₂ атакує в основному C²-центр (58%) 1,4-бензохіноніміну (45).



В незначній кількості (біля 5%) хроматографічно був виділений також N-феніл-карбазол (48), який утворюється в результаті циклізації 3-заміщеного (47). Враховуючи, що 2,2',6,6'-тетраметилпіперидиновий фрагмент сприятливо впливає на пестицидні властивості, були синтезовані хінон (49) та хінонімін (50)



З метою фіксації 4-хінолонової структури був вивчений процес метилювання оксихінолінів (51а-в - 53а-в), який може привести до продуктів N-метилювання (54а-в - 56а-в) або о-метилювання (57а-в - 59а-в), а у випадку 2,4-дигідроксихінолінів (51а-53а) - ще і до ізомерних структур (60а-71а)



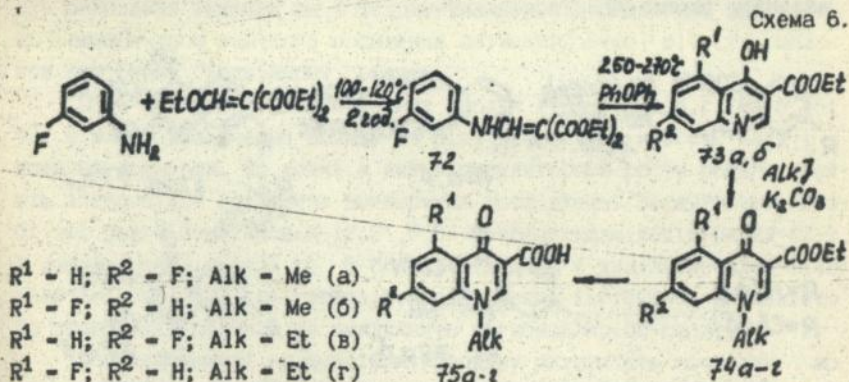
Результати метилювання гідроксихінолінів (51а-в - 53а-в) зведені в таблиці 2, з них випливає, що електроноакцепторна NO_2 -група в орто-положенні до OH -групи сприяє селективному N-метилюванню, завдяки просторовому екрануванню OH -групи та збільшенню основності імінного протону з утворенням хінолонової структури. Навпаки, H - та CH_3 -групи перешкоджають цьому процесу (вплив стеричних та електронних факторів обох орто-розташованих до азоту груп).

Однак, введення NO_2 -групи в піридинове кільце змінює місце атаки при метилюванні та протилежно, незважаючи на наявність замісника в 2. З метою синтезу хінолону в "вільним" другим положенням був розроблений синтез 4-хінолон-3-карбонових кислот (75а-г) (схема 6).

Метилування гідроксипінолінів (51а-в - 53а-в) MeSO₄ в 2Н розчині NaOH/CCl₄ в присутності Bu₄N⁺OH⁻ при 40°C, 2 год.

| N | Субстрат | | | Співвідношення ізомерів, % | | | | | | |
|---|----------|-----------------|-----------------|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | N | R ¹ | R ² | R ³ | 158а-в -160а-в | 161а-в -163а-в | 164а -166а | 167а -169а | 169а -171а | 172а -17'а |
| 1 | 51а | H | OH | H | 0 | 52 | 0 | 0 | 44 | 4 |
| 2 | 51б | H | CH ₃ | H | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 51в | H | CH ₃ | OCH ₃ | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 52а | Br | OH | H | 0 | 37 | 0 | 0 | 57 | 6 |
| 5 | 52б | Br | CH ₃ | H | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 52в | Br | CH ₃ | OCH ₃ | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 53а | NO ₂ | OH | H | 92 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| 8 | 53б | NO ₂ | CH ₃ | H | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 53в | NO ₂ | CH ₃ | OCH ₃ | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Схема 6.

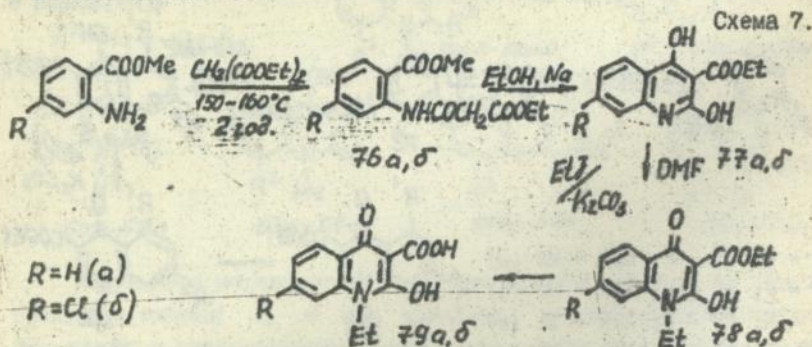


Витримка суміші м-фтораніліну та діетилового ефіру етоксиметиленамалонової кислоти при 100-120°C на протязі 2 годин веде до продукту конденсації (72), який без виділення був підданий циклізації в киплячому дифенілоксиді та ізомерні ефіри (73а,б), які при цьому утворилися були виділені методом препаративно-хроматографії (Rf=0,56 та Rf=0,48, відповідно). Віднесення ізомерів (73а,б; 74а,в; 75г) основане на зсуві H⁵ в слабке поле зважаючи на анізохронність ароматичних протонів і константи спин-спінового розщеплення протонів, як залежні від розташування атому F (табл.3).

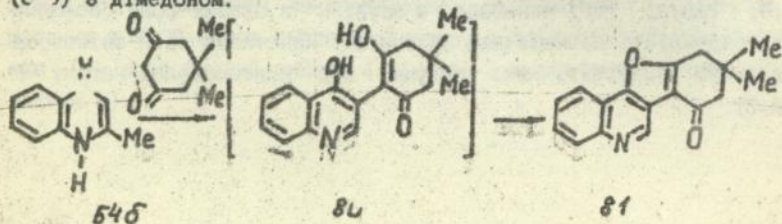
| N | N сполук | R ¹ | R ² | Alk. | Хімічні зсуви, δ, м.д. | | | | | | | |
|----|----------|----------------|----------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|---|----------------|-----------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | | | | H ² | H ⁵ | H ⁶ | H ⁷ | H ⁸ | OCH ₂ | OCCH ₃ | NCH ₃ |
| 1 | 73a | H | F | - | 9.21с | 8.36д J _{5,6-8} | 7.83дд- J _{5,6-8} J _{6,8-2} | - | 8.12д J _{8,6-2} | 4.65кв J-8 | 1.54т J-8 | - |
| 2 | 73б | F | H | - | 9.30с | - | - | 7.50-8.28м-- | - | 4.73кв J-8 | 1.57т J-8 | - |
| 3 | 74a | H | F | CH ₃ | 9.40с | 8.65д J _{5,6-9} | 7.63д J _{5,6-9} | - | 7.55с | 4.88кв J-8 | 1.56т J-8 | 4.54д |
| 4* | 74в | H | F | C ₂ H ₅ | 9.56с | 8.94д J _{5,6-8} | 8.43дд J _{5,6-8} J _{6,8-2} | - | 7.97д J _{8,6-2} | 4.67кв J-8 | 1.58т J-8 | - |
| 5 | 75б | F | H | CH ₃ | 9.23с | - | - | 7.43-8.40м-- | - | 4.79кв J-8 | 1.57т J-8 | 4.6д J-9 |

* Для N-CH₂CH₃ δ 5.13(кв, J-7, 2H, CH₂), 1.86(т, J-7, 3H, CH₃)

Розроблений доступний метод синтезу 2-гідрокси-4-хінолон-3-карбонових кислот (79а,б) з метилантранілату та діетилмалонату (схема 7).



Деякі з синтезованих хінолонів (54б; 53б,в; 75а; 78б) були задіяні в реакціях з СН-кислотами та згідно квантовохімічного розрахунку найбільш сприятливим місцем атаки є С³-атом. Тому, 4-хінолони, у яких положення 3 блоковано замісником (ОН-, -ОСН₃, -СН₃) в умовах реакції Міхаєля не реагують з ними. Однак, в присутності безводного ZnCl₂ вдається здійснити взаємодію хінолону (Е 5) з діметоном.



Реакція протікає з участю C^{α} -центру в наступною внутрішньомолекулярною циклоконденсацією, яка веде до фурану (81).

4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Результати досліджень на антиоксидантну активність показали, що практично всі вивчені сполуки (5a; 12a; 13a; 15a,б; 17a,б; 18a,б; 20a,в,е) володіють різною ступінню антиоксидантної активності, яка знаходиться в певній залежності від хімічної будови. Встановлено, що сполуки з хіноїдною структурою володіють вираженими антиоксидантними властивостями. При цьому 6-бром-4-N-(2,2',6,6'-тетраметиламінопіперидил-4)ацетинол-3-хлор-1,2-нафтохінон (20e) та 2-метокси-N-(2,2',6,6'-тетраметиламінопіперидил-4)-1,4-нафтохінонімін (49) володіють особливо сильною активністю та перевершують еталонний ацетат α -токоферолу у всі терміни визначення. Безумовно, що в цьому випадку сприятливий вплив на інгібування процесів окислення виявляє ще і тетраметиламінопіперидиловий фрагмент, що і є причиною значного посилення антиоксидантної дії цих сполук при подібному "подвійному ефекті".

Проведені дослідження деяких сполук (15a,в;17a,в,г;18a,б;48; 49) з метою визначення впливу на ріст проростків кресс-салату і пшениці показали, що деякі з них є регуляторами росту рослин являють інтерес для подальших розширених досліджень. Заслужують особливої уваги 2-метокси-N-(2,2',6,6'-тетраметиламінопіперидил-4)-1,4-нафтохінонімін (49) та 6-бром-2-гідрокси-4-диціанометилен-1(4H)-нафталінон (18a), які володіють підвищеною інгібуючою активністю до проростків пшениці та викликають загибель кресс-салату.

Досліджування на фунгібактерицидну активність показали, що серед синтезованих сполук виявлені речовини (12a, 13a, 20a), які проявляють високу активність до стримування *Fusarium moniliforme*, а трихлорид (13a) - ще і до *Aspergillus niger* і мучнистої роси огірків. Крім того, ряд сполук (12a; 13a; 15a,в; 17a,в,г; 18a,б; 48; 49) були досліджені на стримування росту міцелія грибів *Fusarium Oxysporium* та *Helminthosporium Sativum*, а також проти коренеїда прорості цукрового буряка. Виявлені два шпирці (12a, 13a), які викликають повне стримування росту грибів *Fusarium Oxysporium*.

ВІСНОВКИ

1. В результаті вивчення закономірностей взаємодії деяких

класів хіноїдних сполук (1,2-нафтохінони, 1,4-хіноніміни, 5,8-хінолініхінони, 1(2H)-, 1(4H)- і 2(1H)-нафталінони) в СН-кислотами здійснений цілеспрямований синтез ряду речовин з практично корисними властивостями, розроблені схеми їх перетворень та визначені шляхи одержання.

2. Квантовохімічними розрахунками передбачена відносна реакційна здатність вуглецевих атомів хіноїдних та хінолонових систем до нуклеофільної атаки карбаніонами СН-кислот. У випадку 1,2-нафтохінонів найкращим місцем атаки карбаніоном є C^4 -атом, для 1,4-хінонімінів і 4-хінолонів це вуглецевий атом положення 3; 5,8-хінолініхінони взаємодіють з β -дикетонами по C^6 і C^7 атомах одночасно. Стереохімічні перепони забороняють участь в подібних процесах самому м'якшому екзоциклічному атому вуглецю в дифеніл-нафталінонах.

3. На основі вивчення процесу галогенування 6-бром-1,2-нафтохінону встановлено, що утворення моно- і дигалогенаміщених здійснюється по механізму приєднання галогену - відщеплення галогеноводню і веде до одержання синтонів для цілеспрямованого синтезу речовин з біологічною активністю. Реакції 1,2-нафтохінонів в нуклеофільними реагентами (СН-кислоти, аміни) супроводжуються атакою останніх на C^4 -атом субстрату.

4. Донорно-акцепторний вплив атомів суттєвим чином визначає напрям нуклеофільної атаки карбаніоном СН-кислоти на хіноїдну частину молекули. Підвищена електрофільність атому C^3 в 5-метокси-1,4-нафтохіноні, зумовлена впливом менш електроноакцепторної групи C^4-O а-за пасивуючої дії CN_2O - групи, визначає утворення 3-ацетилацетонпохідного. Реакція 6,7-дихлорхінолініхінону-5,8 з етилацетатом веде до багатокомпонентної суміші ізомерних продуктів з невеликою перевагою 6-похідного.

5. Показано, що напрям реакції 1,4-хінонімінів в СН-кислотах в умовах реакції Міхаєля здійснюється по C^3 реакційному центру. У випадку 4-N-хлор-1,4-нафтохіноніміну спостерігається випадок реакції нуклеофільного заміщення біля атому азоту.

6. Визначена можливість направленої метилювання за допомогою введення орієнтуючих замісників в 4-гідроксихіноліни. Присутність в 2-положенні гідроксихінолінів гідрокси- та метоксигруп сприяє виключно о-метилюванню; введення електроноакцепторної нітрогрупи в 3-положення змінює напрям процесу метилювання - утворю-

ються N-метильовані продукти.

7. Серед нових синтезованих сполук виявлені речовини, які мають практичний інтерес. Так 6-бром-4,N-(2,2',6,6'-тетраметиламінопіридил-4)-аміно-3-хлор-1,2-нафтохінон (104) і 2-метокси-4,N-(2,2',6,6'-тетраметиламінопіридил-4)-аміно-1,4-нафтохінонімін (132) володіють сильно вираженою антиоксидантною активністю, яка перевершує еталонний ацетат α -токоферолу. Крім того, похідне (130) по пестицидній активності наближається до гербіциду рамроду та перевершує еталонний інгібітор росту гідразид малеїнової кислоти. Виявлені речовини, які проявляють сильні фунгіцидні властивості.

Основний зміст роботи викладений в наступних публікаціях:

1. Волибрух Л.Д., Котович В.В., Міненко Є.В. Про синтез нафталінонів//Вісн.Львів.пол.техн. ін-ту.№231.-Львів.-1989.-С.47-48.
2. Novikov V.P., Kolesnikov V.T., Gubitskaya I.I., Bolibruh L.D., Taras T.N., Kotovich V.B. Reactivity of Naphthoquinones in the Reactions with Amines//Book of Abstracts 33rd IUPAC Congress. Budapest.-1991.-P.183.
3. Волибрух Л.Д., Шегловатих Д.Г., Новиков В.П., Маковецкий В.П., Колесников В.Т. Взаимодействие п-хинониминов с β -дикарбонильными соединениями//Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений.- Красноярск.-1991.-С.150.
4. Новиков В.П., Маковецкий В.П., Колесников В.Т., Губицкая И.И., Волибрух Л.Д., Котович В.В., Тарас Т.Н. Биологически активные вещества на основе о-, п-хинонов и их восстановленных форм//Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений.- Красноярск.-1991.-С.151.
5. Новиков В.П., Маковецкий В.П., Колесников В.Т., Волибрух Л.Д., Губицкая И.И., Котович В.В., Тарас Т.Н., Влязло Р.Й. Реакционная способность, пространственное и электронное строение некоторых хиноидных структур//Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений.- Красноярск.-1991.-С.152.
6. Волибрух Л.Д., Новиков В.П., Колесников В.Т., Маковецкий В.П., Здырко Б.В. Нуклеофильная атака хинониминов СН-кислотами//Тез. докл. Всесоюз. совещ. "Механизмы реакций нуклеофильного замещения и присоединения".-Донецк.-1991.
7. Волибрух Л.Д., Котович В.В., Здырко Б.В. Бромирование 4-гид-

роксигинальдіна/Вестн. Львов. политехн. ін-та. -N250. -Львов. -1991. -С.35.

8. Новіков В.П., Волибрух Л.Д., Ігнацевич С.О., Маковецький В.П., Колесников В.Т. Алкілування заміщених 4-гідроксигінолінів//Тез. доп. на XVI Укр. конф. з орг. хім., Тернопіль. -1992. -С.171.
9. Новіков В.П., Губицька І.І., Волибрух Л.Д. Інструкція до лабораторних робіт з біохімії "Амінокис. ети. Вілки. Вітаміни."/ЛПІ: Львів. -1991. -32 с.
10. Волибрух Л.Д., Щегловатих Д.М., Любчак А.В. Взаємодія хінонімінів СН-кислотами//Вісн. Львів. політехн. ін-ту. -N260. -Львів. -1992. -С.38-39.
11. Авдеенко А.П., Новіков В.П., Волибрух Л.Д. Масс-спектри N-арилсульфидил-1,4-бензохіноніминов//Деп. в Україні ІНТИ 12.10.92. -N1560-Уж92, -5 с.
12. Новіков В.П., Губицька І.І., Волибрух Л.Д., Гавриленко І.Д., Колесников В.Т., Маковецький В.П., Пивоварова Н.С., Пироженко В.В. Взаємодія 5-метокси-1,4-нафтохінона з ацетилацетоном.//Журн. орг. хімії. -1993. -Т.29. -N2. -С. 414-416.
13. Волибрух Л.Д., Ігнацевич С.О. Про взаємодію хінонімінів з СН-кислотами//Вісн. Львів. політехн. ін-ту. -1993. - Подано до друку.
14. Новіков В.П., Маковецький В.П., Пономаренко С.П., Колесников В.Т., Борейко В.К., Волибрух Л.Д., Тарас Т.Н., Котович В.Б., Боровикова Г.С. Синтез і рострегулююча активність производних 1,2-нафтохінона і 1,4-нафтохінона//Физиол. акт. вещества. -1993. - подано до друку.
15. Новіков В.П., Губицька І.І., Волибрух Л.Д., Гавриленко І.Д., Пивоварова Н.С., Маковецький В.П. О реакції 5-метокси-1,4-нафтохінона з цианаксурином ефіром//Докл. АН України. -1994. -Сер.Б. - подано до друку.
16. Новіков В.П., Волибрух Л.Д., Маковецький В.П., Колесников В.Т., Пивоварова Н.С., Пироженко В.В. Взаємодія 5-метокси-1,4-бензохіноніміна з димедоном//Докл. АН України. -1994. -Сер.Б. - по, но до друку.
17. Волибрух Л.Д., Котович В.В. Реакційна здатність хіноїдних сполук, хінолонів і хроманонів//Тез. доп. на наук. конф. до 150-річчя "Львів. політехн." -Львів. -1994. -С.78.

Галич

Ротапринт ЛьвЦНТФІ Заовлення 178 Тираж 60

454542

MS. UC 8A

457672

Ab 30.525

AB 30.525