

ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

МАРІНЦОВА
Наталія Геннадіївна

УДК 547.655.6

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ФОСФОРО- І СІРКОВМІСНИХ
АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ**

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

ДИСЕРТАЦІЇ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ

КАНДИДАТА ХІМІЧНИХ НАУК

ЛЬВІВ - 1997



00751300 (G)

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державному університеті "Львівська політехніка"

Міносвіти України.

- Науковий керівник: Доктор хімічних наук, професор, Новіков Володимир Павлович, Держуніверситет "Львівська політехніка", зав.каф.ТБСНБ.
- Науковий констультант: Кандидат хімічних наук, доцент, Картофліцька Алефтина Павлівна, Держуніверситет "Львівська політехніка", доцент.
- Офіційні опоненти:
1. Доктор хімічних наук, професор, Чирва Василь Якович, Симферопольський Держуніверситет, зав.каф.орг.хімії, декан ф-ту природничих наук.
 2. Кандидат хімічних наук, п.н.с., Гевусь Орест Іванович, Держуніверситет "Львівська політехніка"

Провідна установа: Державний університет ім. І.Франка (м.Львів).

Захист відбудеться 14 листопада 1997 р. о 15 год. на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д35.052.01 у Державному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 290646, Львів-13, пл.Св.Юра 3/4, ауд.240.

Відгуки на автореферат у двох примірниках, завірені печаткою, просимо надсилати на адресу: 290646, Львів-13, вул.С.Бандери, 12. Державний університет "Львівська політехніка", вченому секретарю ради Д35.052.01.

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

Автореферат розіслано "14" жовтня 1997 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради
кандидат хімічних наук, доцент

Скорохода В.Й.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Значне місце в органічній хімії займають хінони. Сполуки цього класу викликають інтерес завдяки фізіологічним, хімічним та фізико-хімічним властивостям хінонового фрагмента, зокрема здатністю до зворотнього окислення-відновлення, що зумовлює різноманітну високу біологічну активність похідних 1,4-хінонів, серед яких найбільш перспективними є амінокислотні похідні.

Проте похідні 1,4-хінонів, що містять амінокислотний фрагмент вимагають подальшого вивчення. Зокрема введення макроциклічних фрагментів в ці похідні дозволяє надати їм іонофорних властивостей і полегшити проникнення крізь біологічні мембрани. Окремим напрямком даної дисертаційної роботи було введення тіосульфатних фрагментів, що надає їм нових біологічних властивостей, оскільки тіоефіри відомі як аналоги природних антибіотиків і мають надзвичайно високу фунгібактерицидну активність.

Аміноалкілфосфонові кислоти також відомі як сполуки з цікавими хімічними властивостями та різноманітною біологічною активністю. Тому, без сумніву, поєднання в одній молекулі кількох функцій, зокрема хінонового фрагменту та залишку амінокислоти мають важливе значення як з теоретичної, так і з практичної точок зору.

Дана робота виконана у відповідності з державними науково-технічними програмами 03.06 "Нові екологічно безпечні лікувальні засоби", 7.03.01 "Нові речовини та матеріали малотонажного хімічного виробництва", 1.02 "Створення, вивчення та впровадження в практику охорони здоров'я України гостро необхідних лікарських засобів", що є підтвердженням актуальності та перспективності даних досліджень.

Мета роботи. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей амінокислотних та аміноалкілфосфонових похідних 1,4-нафтохінону, а також похідних, що містять тіосульфатні та макроциклічні фрагменти, вивчення можливостей практичного застосування одержаних сполук.

Наукова новизна. Вперше детально досліджено перебіг реакцій 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з амінокислотами та ефірами амінофосфонових кислот, які приводять до заміщення атому хлора на амінокислотний

ЛНБ ім. В. Стефанишина
АН України

залишок. Показано, що для заміни атома хлору в амінокислотних похідних необхідною умовою є їх N-ацилювання, що веде до перерозподілу електронної густини в системі спряження і надає рухомості атому хлору в реакціях нуклеофільного заміщення.

Методом циклічної вольтамперометрії досліджено електрохімічні властивості N-заміщених 2-(R)аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. Встановлений механізм електрохімічного відновлення N-заміщених 2-(R)аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів в апротонних середовищах з утворенням аніон-радикалу та діаніон-радикалу, який в подальшому хімічно трансформується з відщепленням хлорид-аніону; на основі даних циклічних вольтамперограм запрогнозовано рівень антиоксидантної активності, які підтвердились експериментально.

Введено фрагмент азакраун-ефіру в амінокислотні похідні та встановлена найбільш оптимальна просторова конформація краун-ефірних похідних аміно-кислотних нафтохінонів на основі їх квантовохімічних розрахунків в наближенні MPM 2 з оптимізацією геометрії.

Здійснена екзоциклічна функціоналізація амінокислотними залишками ендоциклічних краун-ефірів, що містять нафтохіноновий фрагмент. Встановлено взаємозв'язок між деякими видами біологічної активності (фунгіцидної, бактерицидної, рістрегулюючої) та будовою нафтохінонових молекул.

Практична цінність. Розроблені прості та надійні препаративні методи одержання похідних 1,4-нафтохінону, що містять різноманітні біологічно-активні фрагменти, що дає можливість здійснити цілеспрямований синтез нових екологічно безпечних біологічно-активних сполук.

Встановлено, що амінокислотні похідні з тиосульфатним фрагментом та етерифіковані амінокислотні похідні мають різноманітну високу біологічну активність при низькій або середній токсичності, що дозволяє вважати їх екологічно безпечними пестицидами. Проведені розширені випробування амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону на кардіотропну активність і отримано позитивні результати.

Серед синтезованих хінонових похідних виявлено активні пестициди та серцево-судинні препарати.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідались на Науковій конференції "Проблеми органічного синтезу" (Львів, 1994), на

Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995), на Міжнародній науково-технічній конференції "Розвиток технічної хімії в Україні" (Харків, 1995) та науково-технічних конференціях Державного університету "Львівська політехніка" в 1990-1996 рр.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 друкованих робіт, подана заявка на патент України.

Особистий внесок дисертанта полягає в проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, формулюванні основних положень та висновків дисертаційної роботи.

Об'єм роботи. Дисертаційна робота викладена на 138 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, 7 глав, висновків, списку цитованої літератури, що складається з 160 найменувань та додатка, містить 17 малюнків та 21 таблиць.

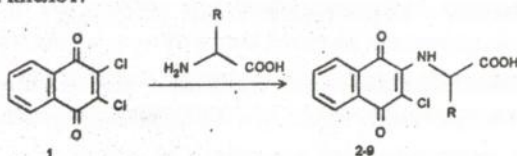
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

СИНТЕЗ АМІНОКИСЛОТНИХ ТА АМІНОАЛКІЛФОСФОНОВИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНА.

Можливість хлоропохідних 1,4-нафтохінону вступати в реакції за участю вільних реакційних центрів дозволяє сконструювати хінонові сполуки з мішаними властивостями (біологічними та іонофорними).

Для здійснення поставленої мети в якості синтону використовували 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон (1), який легко, в м'яких умовах вступає в реакції з нуклеофільними реагентами обмінюючи один атом хлору на відповідний нуклеофільний залишок, зокрема амінокислотний.

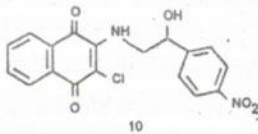
В роботі одержані амінокислотні похідні на основі: β -феніл- α -аланіну, валіну, лейцину, норлейцину, метіоніну, аланіну, глутамінової та аспарагінової кислот.



де R = -CH₂C₆H₅ (2); -CH(CH₃)₂ (3); -CH₂CH(CH₃)₂ (4); -(CH₂)₂CH⁺ (5); -(CH₂)₂SCH₃ (6); -(CH₂)₂COOH (7); -CH₃ (8); -CH₂-COOH (9)

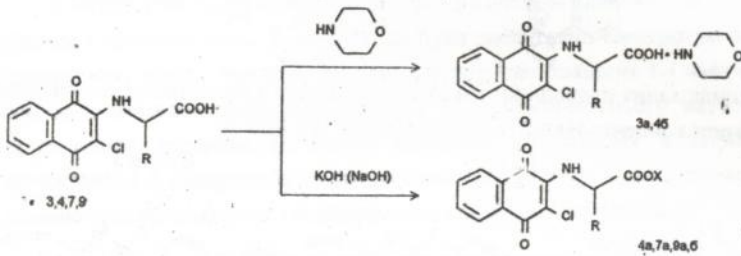
3 метою встановлення особливостей перебігу реакцій 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (1) з солями амінокислот ці взаємодії проводили при нагріванні в етиловому спирті в порівняльних умовах, що приводить до бажаних амінокислотних похідних (2-9), будова яких підтверджена результатами елементного аналізу, ТШХ та спектральними даними. В ІЧ-спектрах амінопохідних 1,4-нафтохінону (2-9) спостерігаються характерні смуги валентних коливань -NH- групи при $\sim 3400 \text{ см}^{-1}$. Смуги при 1642-1675 см^{-1} відносяться до поглинання карбонільних груп хіноїдного ядра, в ділянці 1684-1720 см^{-1} виявляються інтенсивні смуги валентних коливань карбонільної групи -COOH фрагменту, а в області $\sim 1600 \text{ см}^{-1}$ валентні коливання спряжених C=C зв'язків. Так, наприклад, спектр ПМР ($\delta, \text{м.д.}$) 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінону (4) містить в собі дублет дублетів шести метильних протонів при 0.995, мультиплет двох протонів метиленової групи при 1.856, два мультиплети двох метинових протонів при 5.250 і 5.996, а в області від 7.627 до 7.758 та від 8.129 до 8.255 - дублет чотирьох ароматичних протонів (мал.1).

3 метою цілеспрямованого синтезу нової речовини з підсиленою пестицидною активністю був синтезований 2-[2-(4-нітрофеніл)-2-гідроксietил]-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінон (10)



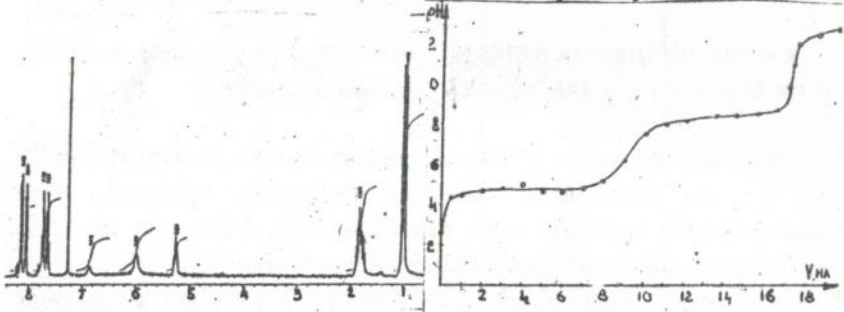
Для надання водорозчинності амінокислотним похідним 1,4-нафтохінону (3,4,7,9) були отримані їх морфолінові, калієві та натрієві солі з метою подальшого в.пробування їх на кардіостимулюючу активність. Це було досягнуто шляхом взаємодії сполук (3,4,7,9) з морфоліном в хлороформі (3а,4б), гідроксидами калію (4а,7а,9а) і натрію (9б) в метиловому спирті.

При одержанні калієвих солей протікання реакції контролювали за допомогою рН-метра; таким чином було встановлено, що монокалієва сіль двохосновного амінокислотного похідного (7а) утворюється при рН=9, а дикалієва сіль при рН=13 (мал.2).



де R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (3a); $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (4b); R = $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, X = K (4a); R = $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, X = K (7a); R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$, X = K (9a); R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$, X = Na (9b)

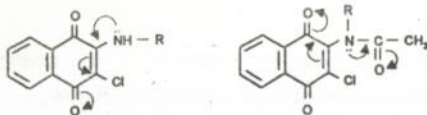
Оскільки метою досліджень було заміщення як одного, так і другого атома хлору в молекулі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (1) виникла необхідність проацилювати амінокислотний фрагмент. Проте спроба проацилювати



Мал.1. Спектр ПМР 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінону (4).

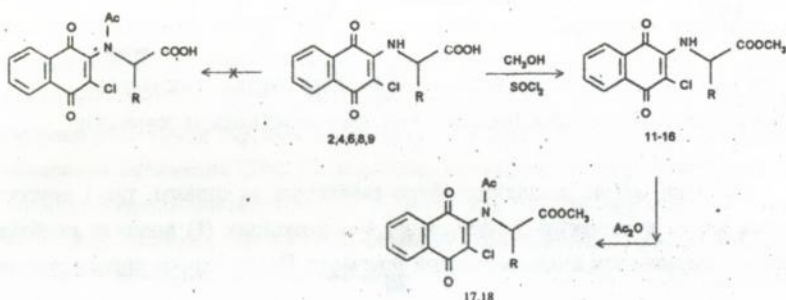
Мал.2. Графік титрування с³луки (7) 1 н метанольним розчином КОН.

амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону не дала бажаних результатів. Тому спочатку були отримані їх метилові ефіри (11-16), які досить легко були проацильовані, що сприяло збільшенню реакційної здатності центру C^3 і полегшило заміщення другого атома хлору на нуклеофільні залишки (схема 1). Цей факт пояснюється зменшенням основності аміногрупи в результаті ацилювання, внаслідок перерозподілу електронної густини на атомах C^2 і C^3 системи.



Ацилювання проводили оцтовим ангідридом в присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти при 5-10 °С.

Схема 1

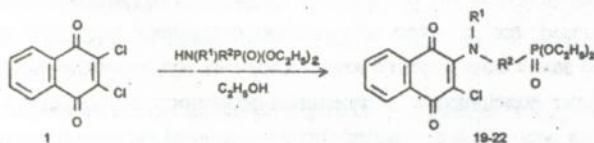


R = -CH₂C(CH₃)₂ (2,11); -CH₂CH(CH₃)₂ (4,12); -(CH₂)₃CH₃ (5,13); -(CH₂)₂SCH₃ (6,14); -CH₃ (8,15); -CH₂COOCH₃ (16); -CH₂CH(CH₃)₂ (12,17); -CH₂COOCH₃ (16,18).

В ІЧ-спектрах сполук (17,18) відсутні поглинання в області 3400 - 3200 см⁻¹, що відповідають валентним коливанням NH-групи, проте спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при ~1700-1698 см⁻¹, що відповідають коливанням метилоксикарбонільної групи.

Аміногрупа алкіламінофосфонатів вступає в ряд реакцій, характерних даній функціональній групі. З метою вирішення поставлених завдань був синтезований ряд аміноалкілфосфонових похідних 1,4-нафтохінону за схемою 2.

Схема 2



де R² = -C(CH₃)₂, R¹ = H (19); R² = -CHC₆H₅, R¹ = H (20); R² = -CH₂, R¹ = H (21); R² = -CHCH₃, R¹ = -C₆H₅ (22).

З метою виявлення можливих механізмів антиоксидантної дії 1,4-нафтохінонів і прогнозування їх активності було досліджено електрохімічні властивості амінокислотних та аміноалкілфосфонових похідних 1,4-нафтохінону методом циклічної вольтамперометрії. За допомогою цього методу, було встановлено механізм їх електрохімічного відновлення в апротонних середовищах з утворенням аніон-радикалу та діаніону, який в подальшому хімічно трансформується з відщепленням хлорид аніону (схема 3).

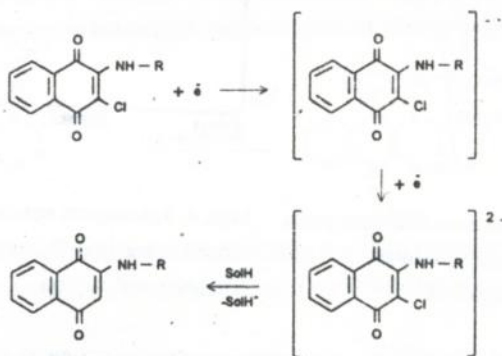
Таблиця 1

№ сп.	12	14	6	20	18	21	38	39	1	40
A	-7.59	-7.88	-6.87	-10.66	-17.59	-13.31	-11.15	4.86	-8.47	-6.54

38 - 1,4 бензохінон 33 - 2,3 диціан - 5,6 дихлорбензол

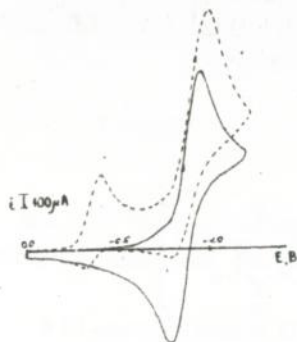
40 - 2 - метил - 1,4 - нафтохінон

Схема 3

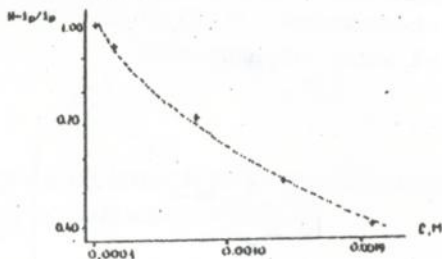


Аналіз даних по електрохімічному відновленню N-заміщених 2-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів (табл.1) показує, що більшість вивчених сполук (12,14, 20,21) відновлюються в досить вузькому інтервалі потенціалів, що не дозволяє використовувати ці дані, як єдиний критерій антиоксидантної активності цих сполук. Для цього був запропонований простий і наочний метод первинної оцінки ефективності взаємодії хінонів з аніон-радикалом кисню, який може бути використаний для вивчення антиоксидантних властивостей цих сполук. Циклічна вольтамперограма кисню (мал.3) змінюється при додаванні в досліджувальний розчин хінонів таким чином,

що зворотній пік кисню зменшується пропорційно кількості доданого хінона. Чим активніше аніон-радикали кисню взаємодіють з відповідним хіноном, тим менше зворотній пік на циклічній вольтамперограмі кисню при тій же самій концентрації хінона. Математичний аналіз отриманих залежностей показує, що криву (мал.4) можна з достатнім ступенем наближення описати рівнянням: $Y=1+AX^{1/2}$, де коефіцієнт А відтворює ефективність взаємодії хінона з аніон-радикалом кисню:



Мал.3. Циклічна вольтамперограма відновлення кисню. --- після додавання сполуки 18.



Мал.4. Залежність величини зворотнього піку I_p кисню від концентрації хінона.

На основі отриманих експериментальних даних можна припустити, що найбільш сильною антиоксидантною активністю характеризується диметиловий ефір 2-N-ацетиласпарагіно-3-хлоро-1,4-нафтохінон (18), який має найбільш від'ємний коефіцієнт $A=-17.59$.

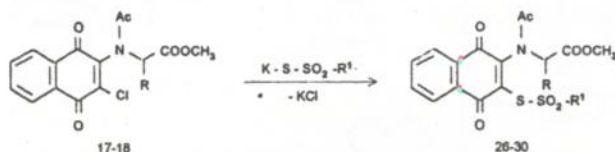
Дійсно, первинний скринінг нафтохінонів на антиоксидантну активність підтвердив експериментальні результати циклічної вольтамперометрії. Найкращими антиоксидантними властивостями володіє 2-N-ацетиласпарагіно-3-хлоро-1,4-нафтохінон (18), який перевищує показники еталонного препарату - ацетат α -токоферолу у всі терміни вивчення.

МОДИФІКАЦІЯ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 1,4- НАФТОХІНОНУ ТІОСУЛЬФОНАТНИМИ ТА МАКРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Відомо, що ефіри тіосульфокислот, які наближені за своєю будовою до природного антибіотика алліцину, мають надзвичайно широкий спектр протимікробної дії, а також високу протибактеріальну, фунгіцидну і протистоцидну активності.

Тому було цікаво отримати тіопохідні 1,4-нафтохінону, які одночасно містять залишок амінокислоти. Для синтезу таких сполук були використані деякі амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону.

Виявилось, що ацильовані метилові ефіри амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, які мають рухомий атом хлору в третьому положенні, легко реагують з калієвими солями тіосульфокислот навіть при кімнатній температурі, утворюючи відповідні нафтохінонілові тіоефіри (26-30).

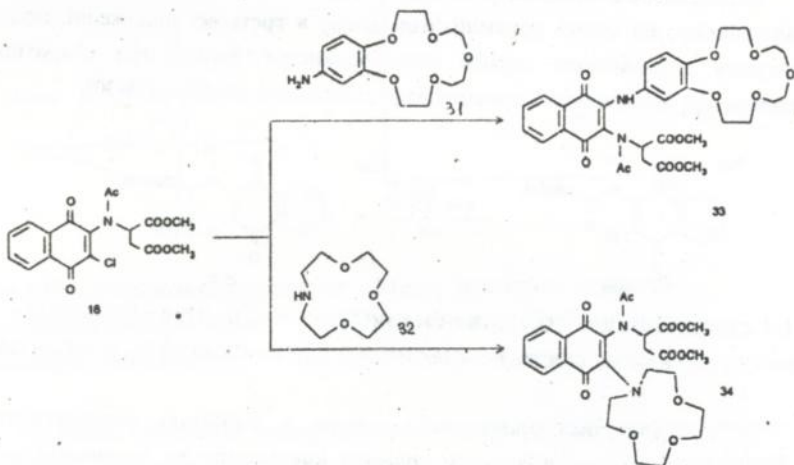


R = -CH₂CH(CH₃)₂, R' = -CH₃ (26); R = -CH₂CH(CH₃)₂, R' = -C₆H₅ (27); R = -CH₂COOCH₃, R' = -CH₃ (28); R = -CH₂COOCH₃, R' = -CH₂CH(CH₃)₂ (29); R = -CH₂COOCH₃, R' = -C₆H₅ (30)

В сучасній хімії макроциклів одним з найбільш перспективних напрямків є поєднання в одній молекулі іонофорних та фармакофорних угруповань. Завдяки іонофорним властивостям коронанда фармакофорні групи переносяться крізь біологічні мембрани, а функції фармакофорних фрагментів виконують амінокислотні залишки. Таке сполучення різних груп досягалося двома шляхами: нуклеофільним заміщенням атома хлору в ацильованих метилових ефірах амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону на залишок краун-ефіру з аміногрупою або екзоциклічною функціоналізацією ендоциклічних краун-ефірів фрагментами, що містять амінокислотний залишок.

Протягом останніх років на кафедрі проводились розробки серцево-судинних препаратів, котрі мають високу антигіпоксичну, протинфарктну та антишемічну активність. З цією метою отримано ряд амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, котрі мають широкий спектр дії як кардіотропні препарати з низькою токсичністю. Продовженням цих досліджень є модифікація структури хінонів іонофорними фрагментами.

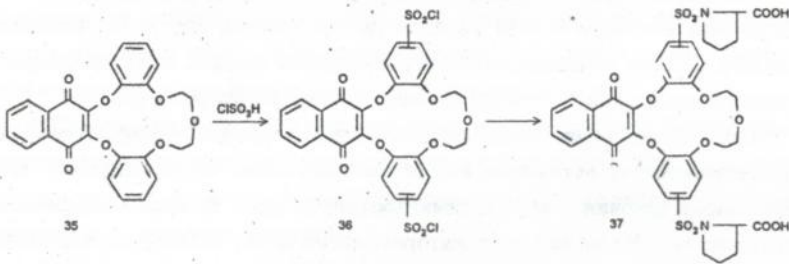
Нуклеофільне заміщення другого атома хлору в сполуці (18) проводили взаємодією її з аза-коронандами. Для здійснення цієї реакції використовували похідну аспарагінової кислоти (18), атом хлору в положенні -3 заміщали на залишки азабензо-15-краун-5 (31) та аза-12-краун-4 (32).



Для екзоциклічної функціоналізації ендосиклічних краун-ефірів фрагментами, що містять амінокислотний залишок, як сиңтон було обрано 1,8,11,14,21-пентаоксо[1](1,2)бензо[7](1,2)бензо[1](2,3)-1,4-нафтохінонофан (35), що містить 1,4-нафтохіноновий фрагмент та два бензольних кільця, включених в 15-членний цикл, який має широкий спектр дії (фунгіцидна, інсектоакарицидна, рістрегулююча) і специфічну конформацію молекули. Крім того, встановлено, що екзоциклічні замісники здатні змінювати фізико-хімічні властивості краун-ефірів (наприклад, розчинність), впливати на процес їх комплексоутворення з молекулами "гостя", а також бути

реакційними центрами для введення фармакофорних фрагментів, аналітичних міток, проведення полімерних та полімер-аналогічних перетворень.

Для проведення запланованої функціоналізації використовувався класичний метод сульфохлорування надлишком хлорсульфонової кислоти в хлороформі в м'яких умовах. Це дозволило ввести сірковмісну функцію в ароматичні ядра краун-ефіру (35). Конкретні положення хлорсульфонільних фрагментів не встановлено. Подальша взаємодія реакційоздатного хлорсульфонільного похідного (36) з амінокислотою, зокрема, з проліном приводить до одержання макроциклічного поліефіру (37) з двома екзоциклічними амінокислотними фрагментами.



З метою встановлення просторової будови синтезованих краун-ефірів (33, 34) були проведені квантово-хімічні розрахунки їх структури в наближенні ММР 2 з оптимізацією геометрії. Згідно з результатами квантовохімічних розрахунків найбільш вірогідною конформацією метилового ефіру N-(3-азабензо-15-краун-5-1,4-нафтохіноніл)-2-ацетиласпарагінової кислоти (33) є форма, якій відповідає мінімальне значення загальної енергії ($E = 48.14\text{eV}$), з копланарним площинним розташуванням нафтохінонового та азабензокраун-фрагментів. На відміну, від попередньої картини будови сполуки (33), оптимізована геометрія метилового ефіру N-(3-аза-12-краун-4-1,4-нафтохіноніл)-2-ацетиласпарагінової кислоти (34) не вказує на копланарність нафтохінонового та азокраун фрагментів. Мінімальне значення енергії ($E = 148.94\text{eV}$) відповідає конформаційному стану азокраун угруповання в крилоподібній формі.

БИОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ РЕЧОВИН

В результаті цілеспрямованого синтезу знайдені речовини, які володіють широким спектром біологічної дії.

Речовини (4,12,20,21) по рівню фунгіцидної активності перевищують показники еталонів - фігону, юглону, фундазолу і представляють безсумнівний практичний інтерес та заслуговують перевірки в якості засобів боротьби з різноманітними хворобами рослин і перш за все гельмінтоспориозами злаків. Так, метиловий ефір 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінон (12) на 100% пригнічує спори гриба *Helminthosporium sativum*.

Як бактерициди найбільш ефективно проявили себе 2-лейцино-3-хлоро-(4) та метиловий ефір 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінон (12). Практично всі синтезовані речовини можна віднести до регуляторів росту. Всі сполуки, крім (20), можуть застосовуватись як для обробки насіння, так і для обприскування рослин в якості фунгібактерицидів та регуляторів росту рослин.

Аналіз синтезованих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону на кардіостимулюючу активність вказує на присутність серед похідних 1,4-нафтохінону речовин з вираженими протиішемічним та протигіпоксичним властивостями. На моделі циркуляторної ішемії мозку захисну дію в більшій мірі проявляють нафтохінонові похідні, які містять в своїй структурі залишки аспарагінової (9а,б) та глутамінової (7а) кислот.

Сполуки (3а,4б) в нетоксичних дозах проявили сильну протинфарктну дію і зменшували розміри зони некрозу міокарда, а також виявлено, що вони володіють протигіпоксичною активністю. По своїй дії ці сполуки перевищують еталонний препарат.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано ряд похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та встановлені закономірності перебігу реакцій з амінокислотами та ефірами аміноалкілфосфонових кислот, а також 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів з ангидридами, тіосульфатами та азокраун-ефірами. Визначені шляхи цілеспрямованого синтезу речовин з різними видами біологічної активності.

2. Розроблені нові препаративні методики введення амінокислотних залишків, в тому числі і фосфоромісних, в хіноїдну молекулу - взаємодією

2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з амінокислотою складовою в спиртовому середовищі в присутності основ.

3. Методом циклічної вольтамперометрії досліджено електрохімічні властивості N-заміщених 2-(R)аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів. Встановлено механізм їх електрохімічного відновлення в апротонних середовищах з утворенням аніон-радикалу та діаніон-радикалу, який в подальшому хімічно трансформується з відщепленням хлорид-аніону.

4. Запропоновано метод оцінки антиоксидантної дії цих сполук, оснований на взаємодії хінонів з аніон-радикалом кисню.

5. Ацилювання ефірних амінокислотних нафтохінонів ангідридами кислот в присутності каталітичних кількостей сірчаної кислоти веде до N-ацильованих похідних, завдяки чому атом хлору в третьому положенні стає рухливим і легко заміщується на нуклеофільний залишок - зручних синтонів для одержання нових тіосульфатних та азакраун похідних.

6. Синтезовано нові макроциклічні амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону методом введення фрагменту аза-коронанду в амінокислотні похідні хінону та екзоциклічною функціоналізацією ендоециклічних нафтохінонових краун-ефірів амінокислотним залишком.

7. Проведені квантовохімічні розрахунки, на основі яких спрогнозована найвірогідніша конформація метилових ефірів N-(3-азабензо-15-краун-5-1,4-нафтохіноніл)-2-ацетиласпарагінової кислоти та N-(3-аза-12-краун-4-1,4-нафтохі-ноніл)-2-ацетиласпарагінової кислоти з копланарним площинним розташуванням краун та нафтохінонового фрагментів для першого ефіру та акомпланарним крісло подібним краун-фрагментом - для другого.

8. В результаті вивчення біологічної активності синтезованих сполук виявлені ефективні фунгібактерициди - 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінон, метиловий ефір 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінону та 2-N-(2-диетилфосфоніл)-бензиламіно-3-хлоро-1,4-нафтохінон; активні пестициди - морфолінова сіль 2-аланіно-3-хлоро-1,4-нафтохінону, калієва сіль 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінону та метиловий ефір 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінону. Виявлено, що калієві солі 2-глутаміно і 2-аспарагіно- та морфолінові солі 2-валіно і 2-лейцино-3-хлоро-1,4-нафтохінонів володіють протишемічною та протигіпоксичною властивостями.

Основний зміст дисертації викладено в наступних публікаціях:

1. Картофлицкая А.П., Колесников В.Т., Кульчицкая Л.Р., Маринцова Н.Г. Эндоциклические краун-эфиры на основе 1,4-нафтохинона с серосодержащим экзоциклическими фрагментами. //Журн.орг.химии.-1995 - Т.31 -N 3 -С.394-396.
2. Картофлицкая А.П., Костюкова С.Е., Маринцова Н.Г. Экзоциклическая функционализация аминокислотного производного 1,4-нафтохинона азотсодержащим макроциклом. //Журн.орг.химии. -1997 -Т.33 -Вып.1 -С.130-131.
3. Картофлицкая А.П., Степанюк Г.И., Юшкова В.В., Маринцова Н.Г., Новиков В.П. Синтез некоторых аминокислотных производных 2-хлор-1,4-нафтохинона и их антигипоксическая и противоишемическая активность. //Хим. фармацевтический журн. -1997 -N.6 -Т.31 -С.17-18.
4. Карплюк Ю.Я., Волошинець В.А., Чуйко Л.С., Маринцова Н.Г. Вивчення процесу синтезу s-алілового ефіру п-етилбензолтіосульфонової кислоти. //Вісник Державного університету "Львівська політехніка". Видво ДУ "Львівська політехніка". -1993 -N 270 -С.25-27.
5. Колесников В.Т., Маринцова Н.Г., Картофлицкая А.П. Синтез новых тиолсульфонатов, що містять 1,4-нафтохіноновий фрагмент. //Вісник Державного університету "Львівська політехніка". Вид-во ДУ "Львівська політехніка". -1995 -N 285 -С.52-54.
6. Маринцова Н.Г., Колесников В.Т., Новиков В.П., Картофлицкая А.П. Синтез амінофосфонових похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону. //Вісник Державного університету "Львівська політехніка". Вид-во ДУ "Львівська політехніка". -1996 -N 298 -С.43-44.
7. Маринцова Н.Г., Колесников В.Т., Картофлицкая А.П. Синтез новых тиолсульфонатов, що містять 1,4-нафтохіноновий фрагмент. //Тези доп. Наук. конф. "Проблеми органічного синтезу". -Львів -1994-С.30.
8. Картофлицкая А.П., Маринцова Н.Г., Кульчицкая Л.Р., Костюкова С.І., Ромашко І.В. Экзоциклическая функционализация краун-эфиров на основе 1,4-нафто-хінону амідосульфонільними та амінокислотними фрагментами. //Тези доп. Української конф. з органічної хімії. -Харків -1995 - С.75.

9. Картофліцька А.П., Лубенець В.І., Новіков В.П., Марінцова Н.Г., Парацин Ж.Д. Нові екологічно-безпечні біоциди.//Тези доп. Міжнародної науково-технічної конф. "Розвиток технічної хімії в Україні. -Харків -1995 - С.109.

10. Н.Гладун, С.Костюкова, Н.Марінцова, А.Картофліцька, В.Новіков. Синтез похідних краун-ефірів, що містять екзоциклічний хіноновий фрагмент. //Тези доп. шостої наукової конференції "Львівські хімічні читання-97" -Львів -1997 -С.54.

11. Новіков В.П., Марінцова Н.Г. Субстанція К-4.//Рекламий проспект, Львів.-1995.

Маринцова Н.Г. Синтез та властивості деяких фосфоро- і сірковмісних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону. -Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 -органічна хімія, Державний університет "Львівська політехніка", Львів, 1997р.

Захищається 11 друкваних праць, які містять теоретичні розробки процесів нуклеофільного заміщення 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з амінокислотами, ефірами аміноалкілфосфонових кислот а також їх функціоналізацію тиосульфонатними та макроциклічними фрагментами. Досліджені електрохімічні властивості синтезованих речовин. Розроблені препаративні методики цілеспрямованого синтезу сполук, що проявляють широкий спектр біологічної дії: фунгіциди, бактерициди, кардіосудинні препарати і т.п.

Ключові слова: амінокислоти, аміноалкілфосфонати, нафтохінони, фунгіциди, бактерициди, серцевосудинні препарати.

Маринцова Н.Г. "Синтез и свойства некоторых фосфоро- и серосодержащих аминокислотных производных 1,4-нафтохинона".- Рукопись.

Диссертация на соискание степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, Государственный университет "Львовська політехніка", Львов, 1997 г.

Защищается 11 печатных работ которые содержат теоретические разработки процессов нуклеофильного замещения 2,3-дихлоро-1,4-нафтохинона с аминокислотами, эфирами аминалкілфосфоновых кислот а также их функционализацию тиосульфонатными и макроцикліческими фрагментами. Изучены электрохимические свойства синтезированных соединений. Разработаны препаративные методики целенаправленного синтеза веществ, проявляющих широкий спектр биологического действия: фунгіциды, бактерициды, кардіососудистые препараты и т.д.

Ключевые слова: аминокислоты, аминоалкилфосфонаты, нафтохиноны, фунгициды, бактерициды, сердечнососудистые препараты.

N.G. Marintsova. Synthesis and properties of the some phosphorus-containing and sulfur-containing aminoacid derivatives of 1,4-naphthoquinone.- Manuscript

11 publications in area of elaborations concerning processes of nucleophilic substitution of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone by aminoacids, aminoalkylphosphonic acids ethers are defend. These works also concern functionalization of these derivatives by thiosulfonates and macrocyclic remains. Electrochemical properties of synthetic materials have been investigated. As a result of purposeful synthesis substances with wide spectrum of biological activity: fungicidal, bactericidal, cardial vascular and others.

Key words: aminoacids, aminoalkylphosphonate, naphthoquinones, fungicidal, bactericidal, cardial vascular.

H. Marintsova

434700

AB 38.603
AB 38.603

П'дписано до друку 14.10.97. Формат паперу 60x84 1/16.
Пап'р друкарський. Друк офсетний. Друкарських лист'в 1.
Зам. 147. Тираж 100.

НТЦ "Агроедфт" м. Льв'в, вул. 700-р'ччя Львова, 63а