

УДК 547.563+547.653

З.В. Губрій, Б.Л. Литвин, Г.М. Хоміцька, Г.Б. Шиян, С.В. Хом'як
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ АМІНОНАФТОХІНОНІВ З ПРОСТОРОВО ЕКРАНОВАНИМ ФЕНОЛОМ

© Губрій З.В., Литвин Б.Л., Хоміцька Г.М., Шиян Г.Б., Хом'як С.В., 2013

Запропоновано метод одержання 1,4-нафтохіну з просторово екранованим фенольним замісником. Одержано амінопохідні 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінону. Підтверджено їх будову та наведено спектральні характеристики.

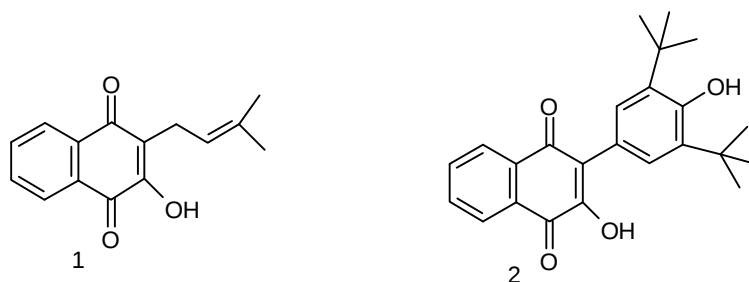
Ключові слова: просторово екрановані феноли, нафтохінони, антиоксиданти

The synthesis method of 1,4-naphthoquinone with hindered phenol substituent have been proposed. Aminoderivatives of 2-chloro-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxy-phenyl)-1,4-naphthoquinone were obtained. Structure of compounds was confirmed using spectral data.

Key words: hindered phenols, naphthoquinones, antioxidants

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями

Похідні нафтохінонів мають різноманітну біологічну активність, особливо високу фунгіцидну [1], зокрема цитотоксичність до ракових клітин. Серед природних сполук похідні нафтохінону представлені, зокрема, вітаміном К, лапахолом **1**, філохіноном [2]. Лапахол, який виділяють з дерев роду *Tabebuia*, раніше застосовували в медицині, але сьогодні визнаний безперспективним в лікуванні через побічні токсичні ефекти, проте його похідні широко тестуються на різноманітні активності [3].

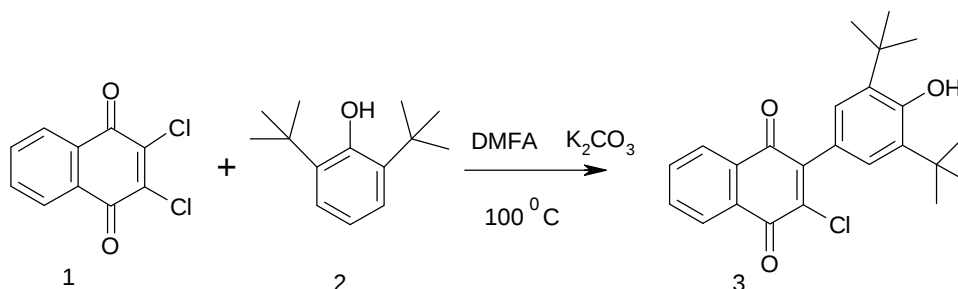


Просторово екрановані феноли посідають перше місце серед промислових антиоксидантів [4] і за своєю будовою та властивостями подібні до вітаміну Е. Ферменти циклооксигеназа-2 (COX-2) і 5-ліпоксигеназа (5-LOX) мають важливе значення у сприянні росту ракових клітин [5]. Встановлено, що сполуки з 2,6-ди-*трет*-бутил-фенолом виступають селективними інгібіторами як COX-2, так і 5-LOX ферментів і є ефективними в пригніченні росту ракових пухлин [6]. Відомо, що 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-гідрокси-1,4-нафтохінон **2** виступає селективним інгібітором 5-LOX [7] і має високу антиоксидантну активність [8].

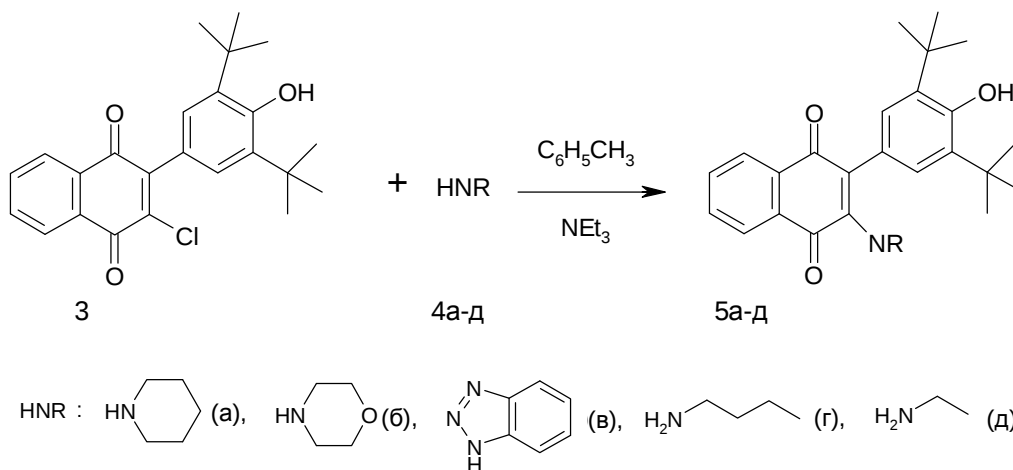
Метою роботи є поєднання в одній молекулі просторово екранований фенол і нафтохінон з первинними і вторинними амінами для застосування їх як антиоксиданти, інгібітори COX-2, 5-LOX, фунгіциди.

Проведення експерименту і обговорення результатів

Як вихідну сполуку використовували 2-хлоро-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінон **3** [9], одержаний за модифікованою методикою з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1** і 2,6-ди-*трет*-бутилфенолу **2**.



Як амінна компонента були вибрані первинні і вторинні аміни **4а-д**. Реакцію проводили при кип'ятінні в толуольному розчині 2-хлоро-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону **3**, відповідного аміну **4а-д** та з додаванням триетиламіну як акцептора HCl. Одержані сполуки бордового **5а-в** та яскраво червоного **5г,д** забарвлення.



У табл. 1 наведено основні смуги поглинання в ІЧ спектрах, знятих в таблетках з KBr, для сполук **5а-д**, зокрема, спостерігаються інтенсивні піки поглинання екранованої гідроксильної групи в межах 3624–3600 см^{-1} , смуга поглинання при 3050 см^{-1} – валентні коливання СН-зв'язків в нафтохіноні, інтенсивна смуга при 2900–2850 см^{-1} – валентні коливання СН в метильних групах, смуги поглинання середньої інтенсивності при 1350–1320 см^{-1} – деформаційні коливання СН в метильних групах і 1250–1210 см^{-1} – пара піків деформаційних коливань екранованої гідроксильної групи та смуги поглинання при 900–880 і 812–800 см^{-1} – неплосинні деформаційні коливання тетразаміщеного бензенового кільця. Поглинання нафтохінонового і фенольного фрагменту проявляється в вигляді двох пар піків при 1680 і 1640 см^{-1} (C=O) та 1600 і 1560 см^{-1} (C=C).

Також в ІЧ спектрах одержаних амінопохідних відсутнє поглинання при 750 см^{-1} , що відповідає коливанням зв'язку C-Cl в 2-арил-3-хлоро-1,4-нафтохінонах, натомість наявні смуги поглинання при 1400 та 726 см^{-1} , які відповідають коливанням -CH₂- груп у циклоалканах і алканах [10]. Смуга поглинання гідроксильної групи екранованих фенолів є характерною і зазвичай лежить в межах 3370–3340 см^{-1} , а в синтезованих амінофенолах **5а-д** зміщена в бік коротких довжин хвиль. Такий зсув та роздвоєність піків, що відповідають нафтохіноновому та фенольному фрагменту, можна пояснити таутомерними перетвореннями фенол-метиленхінон [11].

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики
2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-NR-[1,4]-нафтохінонів 5а-д

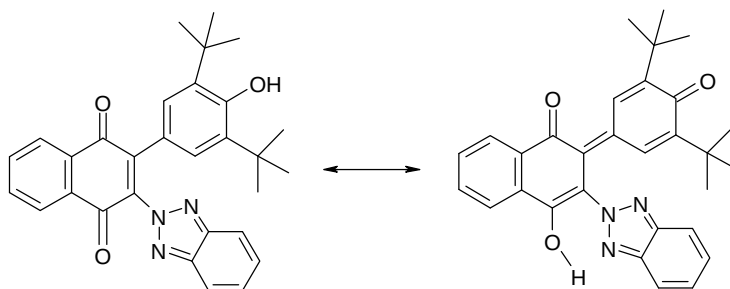
№ сп.	NR	Т пл. °C	Вихід, %	Брутто-формула	Обчислено, % / <u>Знайдено, %</u>		
					C	H	N
5а	піперидиніл	168	84	C ₂₉ H ₃₅ NO ₃	78,17 <u>78,32</u>	7,92 <u>7,99</u>	10,77 <u>10,61</u>
5б	морфолініл	171	88	C ₂₈ H ₃₃ NO ₄	75,14 <u>75,31</u>	7,43 <u>7,49</u>	14,30 <u>14,06</u>
5в	бензотріазоліл	184	74	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₃	75,13 <u>75,30</u>	6,10 <u>6,25</u>	8,76 <u>8,62</u>
5г	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH-	131	81	C ₂₈ H ₃₅ NO ₃	77,56 <u>77,72</u>	8,14 <u>8,25</u>	3,23 <u>3,09</u>
5д	CH ₃ CH ₂ NH-	128	85	C ₂₆ H ₃₁ NO ₃	77,02 <u>77,20</u>	7,71 <u>7,84</u>	3,45 <u>3,31</u>

Спектри ПМР узгоджуються зі структурами, які запропоновані для синтезованих сполук **5а-д** [12] і наведені в табл. 2. В усіх спектрах присутні сигнали метильних протонів *трет*-бутильних груп, що проявляються у вигляді синглетів при 1,4–1,5 м.ч. Синглети протонів ОН-групи проявляються при 5,20–6,45 м.ч., що характерно для екранованих фенолів. Лише в бензотріазольному похідному **5в** сигнал гідроксигрупи зміщений в сильне поле (4,72 м.ч.). Двом магнітоєквівалентним протонам фенольного фрагменту відповідають синглетні сигнали при 6,9–7,2 м.ч. Протони нафтохінонового фрагменту проявляються в межах 8,6–7,6 м.ч. у вигляді двох мультиплетів для гетероциклічних похідних нафтохінону **5а-в**, а для алкільних похідних **5г-д** – в вигляді дублету дублета і двох триплетів з відповідними константами. Протони вторинної аміногрупи в сполуках **5г** і **5д** проявляються при 6,81 і 6,71 м.ч. відповідно.

Спектральні дані
2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-NR-[1,4]-нафтохінонів 5а-д

№сп.	ІЧ спектр, cm^{-1}	^1H ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.), J (Гц)
5а	3608(OH), 3040-2800(CH), 1688, 1672 (C=O), 1600, 1572 (C=C), 1408, 1340, 1124, 904, 728	1,41 (с., CH, <i>t</i> -Bu, 18H), 1,54(м., CH, 6H) 2,88(ш.с., CH_2 , 4H); 5,28 (с., OH, 1H); 7,06 (с., Ph, 2H); 7,65 (м., Ar, 2H); 8,06 (м., Ar, 2H)
5б	3600(OH), 3040-2800(CH), 1680, 1676(C=O), 1596 (C=C), 1404, 1320, 1116, 896, 732	1,47 (с., CH, <i>t</i> -Bu, 18H); 2,97(т., CH, 4H); 3,97(т., CH, 4H); 5,32 (с., OH, 1H); 7,07 (с., Ph, 2H); 7,67 (м., Ar, 2H); 8,59 (м., Ar, 2H)
5в	3604(OH), 3040-2800(CH), 1678 (C=O), 1608(C=C), 1400, 1320, 1246, 894	1,38 (с., CH, <i>t</i> -Bu, 18H); 4,72 (с., OH, 1H); 7,19 (с., Ph, 2H); 7,61 (м., Ar, 2H); 7,84 (м., Ar, 2H); 8,23 (м., Ar, 2H); 8,32 (м., Ar, 2H)
5г	3000-2800(CH), 1684, 1668 (C=O), 1612(C=C), 1404, 1324, 904, 728	0,69 (т., $J = 7,3$, CH, <i>n</i> -Bu, 3H); 1,01(кв., CH, <i>n</i> -Bu, 2H); 1,22 (т., CH, <i>n</i> -Bu, 2H); 1,41 (с., CH, <i>t</i> -Bu, 18H); 2,56 (кв., CH, <i>n</i> -Bu, 2H); 6,48 (с., OH, 1H); 6,71 (с., NH, 1H); 6,91 (с., 2H, Ph); 7,65 (т., $J = 7,5$ Hz, Ar, 1H); 7,74 (т., $J = 7,5$ Hz, Ar, 1H); 7,97 (дд., $J = 16,8$; 7,6 Hz, Ar, 2H)
5д	3000-2800(CH), 1680, 1662 (C=O), 1608(C=C), 1412, 1328, 900, 724	1,22 (т., $J = 7,6$ Hz, CH_3 , 3H); 1,39 (с., CH, <i>t</i> -Bu, 18H); 3,56 (кв., CH_2 , 2H); 6,38 (с., OH, 1H); 6,81 (с., NH, 1H); 6,99 (с., 2H, Ph); 7,68 (т., $J = 7,4$ Hz, Ar, 1H); 7,76 (т., $J = 7,3$ Hz, Ar, 1H); 8,05 (дд., $J = 16,2$; 7,4 Hz, Ar, 2H)

В УФ-спектрах бензольних розчинів амінонафтохінонів **5а-д** в видимій області наявний пік поглинання близько 500–520 нм. Лише в бензотріазольного похідного **5в** максимум поглинання в полярному розчиннику зміщений в бік довгих довжин хвиль, що можна пояснити міграцією гідроксильного протона. Структура 2-метилєнхінон-4-гідроксинафтален-1-он стабілізована за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку із діазогрупою бензотріазолу.



Загальна методика синтезу 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3-NR-[1,4]нафтохінонів 5а-д

До розчину 5ммоль 2-хлоро-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінону **3** в 10 мл толуолу добавили 6ммоль відповідного аміну **4а-д** та 6,5ммоль триетиламіну. Кип'ятили протягом 2 год., охолодили, відфільтрували, випарили розчинник, перекристалізували з ацетону.

Чистоту та індивідуальність отриманих речовин, контроль за перебігом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках “Silufol UV-254”. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі SPECORD M-80; УФ-спектри знімали на SPECORD M-40, а ПМР-спектри на приладі VARIAN VXR-300, робоча частота 300МГц, внутрішній стандарт ТМС.

Висновки. Поєднання в одній молекулі екранованого фенольного, нафтохінового, а також амінного фрагменту може проявлятися в високій ефективності антиоксидантів такого типу.

1. Г.И. Жунгует Юглон и родственные 1,4-нафтохиноны / Г.И. Жунгуету, Л.А. Влад, // Кишинева:Штиинца, 1978. – 72 с. 2. S. Sunassee. Cytotoxicity of lapachol, β -lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cells / S. Sunassee, C. Veale, N. Shunmoogam-Gounden, O. Osoniyi, D. Hendricks, M. Caira, J. Mared, A. Edkins, A. Pinto, E. da Silva Júnior, M. Davies-Coleman // Eur. J. Med. Chem. 2013 V. 62, 2013, P. 98–110. 3.B. Kongkathip. Synthesis of novel naphthoquinone aliphatic amides and esters and their anticancer evaluation / B. Kongkathip, S. Akkaramisamiyo, K. Hamitapan, P. Sittikul // Eur. J. Med. Chem. 60, 2013, P.271-284. 4. Єршов В.В. / Пространственно-затрудненные фенолы // Єршов В.В., Нукифоров Г.А., Володькин А.А. // Химия, М. 1972, 257с. 5. C. Charlier. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. Charlier, C. Michaux. // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – 38. – P. 645–659. 6. S. Misra. Novel Dual Cyclooxygenase and Lipoxygenase Inhibitors Targeting Hyaluronan-CD44v6 Pathway and Inducing Cytotoxicity in Colon Cancer Cells / S. Misra, S. Ghatak, N. Patil, P. Dandawate, V. Ambike, S. Adsule, D. Unni, V. Swamy, S. Padhye // Bioorg. Med. Chemistry 2013, in press. 7. G. Wurm 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthochinone als 5-Lipoxygenasehemmer // Arch. Pharm.1991, V 324. – N 8. – P. 491–495. 8. G. Wurm. Methylierte 2-Aryl-1,4-naphthochinonderivate, 5-Lipoxygenase-Inhibitoren mit reduzierter antioxidativer Aktivität / G. Wurm, S. Schwandt // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58. – P. 531–538. 9. С. А. Русских. Нуклеофильное арилирование производных нафто- и антрахинонов 2,6-ди-трет-бутилфенолом / С. А. Русских, Л. С. Клименко, Е. П. Фокин // Ж. орг. химии. – 1983. – т.ХІХ. – вып. 1. – С. 158–163. 10. Плиев Т.Н. Идентификация алкилфенольных структур по инфракрасным и ультрафиолетовым спектрам / Плиев Т.Н. // Ж. прикл. спектроскопии. – 1970. – 13. – С. 124–126. 11. Л.А. Казицына. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии /Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. – М.: Высшая школа, 1971. – 263с. 12. Ю.М. Воловенко. Ядерный магнитный резонанс / Ю.М. Воловенко, О.В. Туров. – К.: Перун, 2007. – 476с.