

## СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 6,7-N-1,4-НАФТОХІНОНІВ ТА ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ

Бучкевич І. Р., Курка М. С.

### ВСТУП

Широкий спектр фармакологічної дії нітрогеновмісних сполук пов'язаний з їх впливом на основні процеси, що протікають у живих організмах – регуляції судинного тонуусу, агрегації тромбоцитів, нейромедіаторних процесах, цитотоксичній активності макрофагів, здатних спричиняти загибель пухлинних клітин<sup>1</sup>. Шляхом тонкої модифікації структури природних нітрогеновмісних сполук вдається отримати препарати з максимальною вибірковою дією на організм при незначних побічних ефектах<sup>2</sup>. Що є вагомою підставою для пошуку нових біологічно активних сполук серед їх похідних.

Амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону володіють високою бактеріостатичною<sup>3</sup>, бактерицидною<sup>4</sup>, фунгістатичною, противірусною,

---

<sup>1</sup> Design, synthesis and anticancer activity of naphthoquinone derivatives / Xiao-bao Shen et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2020. Vol. 35 (1). 773-785. DOI: <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1740693>

<sup>2</sup> Synthesis and biological evaluation of novel (L)- $\alpha$ -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents / Vishnu K. Tandon et al. *Bioorganic and medicinal chemistry letters (Print)*, 2005. Vol. 15, № 23. P. 5324-5328. URL: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=17215242>

<sup>3</sup> 1,4-Naphthoquinone Analogues: Potent Antibacterial Agents and Mode of Action Evaluation / Palanisamy Ravichandiran et al. *Molecules*, 2019. 24(7). 1437. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24071437>

<sup>4</sup> Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Potential Antibacterial Agents / Palanisamy Ravichandiran et al. *Chemistry-Open*, 2019. 8(5). 589-600. DOI: <https://doi.org/10.1002/open.201900077>

протитуберкульозною, антибіотичною<sup>5,6</sup>, антималярійною<sup>7,8</sup>, антигіпоксичною, та протишемічною<sup>9,10,11,12</sup> активностями і застосовуються як фармакологічні препарати в медицині, а також як фунгіциди та інсектициди<sup>13,14,15,16</sup>, окрім того вони можуть бути використані, як синтони для подальших перетворень, а також у синтезі гетероциклічних похідних на їх основі.

Гетероциклічні сполуки на основі похідних 1,4-нафтохінону, синтезовані зі сторони хіноїдного циклу мають ряд цінних властивостей

---

<sup>5</sup> Kevin W. Wellington, Nomgqibelo B. P. Nyoka, Lyndy J. McGaw. Investigation of the antibacterial and antifungal activity of thiolated naphthoquinones. / Drug Development Research, 2019. 80(3). 386-394. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21512>

<sup>6</sup> Naphthoquinone-derivative as a synthetic compound to overcome the antibiotic resistance of methicillin-resistant *S. aureus* / Ronghui Song et al. Communications Biology, 2020. 3, №529. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01261-0>

<sup>7</sup> Antitumoral, antileishmanial and antimalarial activity of pentacyclic 1,4-naphthoquinone derivatives / Alcides J. M. da Silva et al. J. Braz. Chem. Soc., 2009. 20(1). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000100026>

<sup>8</sup> The Antimalarial Activities of Methylene Blue and the 1,4-Naphthoquinone 3-[4-(Trifluoromethyl)Benzyl]-Menadiene Are Not Due to Inhibition of the Mitochondrial Electron Transport Chain / Katharina Ehrhardt et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013. 57(5). 2114–2120. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02248-12>

<sup>9</sup> Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety / Khrystyna Bolibruket et al. Scientia Pharmaceutica, 2015. 83(2). 221-231. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1411-14>

<sup>10</sup> Synthesis Antitumor Activity and Docking of 2,3-(Substituted)-1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing Nitrogen, Oxygen and Sulfur / Maicon Delarmelina et al. J. Braz. Chem. Soc., 2015. 26(9). DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150157>

<sup>11</sup> Antitrypanosomal Activities and Cytotoxicity of Some Novel Imido-substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives / Mozna H. Khraiweh et al. Archives Pharmacal Research, 2012. 35(1). 27–33. DOI : [10.1007/s12272-012-0103-1](https://doi.org/10.1007/s12272-012-0103-1)

<sup>12</sup> Synthesis and Anticancer Evaluation of 1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing a Phenylaminosulfanyl Moiety / Palanisamy Ravichandiran et al. Chem Med Chem, 2019. 14(5). 532-544. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800749>

<sup>13</sup> 2,3-Disubstituted-1,4-naphthoquinones containing an arylamine with trifluoromethyl group: synthesis, biological evaluation, and computational study / Hatice Yıldırım et al. RSC Advance, 2017. 7. 25753-25764. DOI: [10.1039/C7RA00868F](https://doi.org/10.1039/C7RA00868F)

<sup>14</sup> The Antifungal Activity of Naphthoquinones: An Integrative Review / Debora et al. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 2018. 90(1 suppl 2).1187-1214. DOI: [10.1590/0001-3765201820170815](https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170815)

<sup>15</sup> Enhancement of Antifungal Activity of Juglone (5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone) Using a Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Nanoparticle System / Tulin Arasoglu et al. J. Agric. Food Chem., 2016. 64(38). 7087-7094. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03309>

<sup>16</sup> A. K. M. Mominul Islam and Joshua R. Widhalm. Agricultural Uses of Juglone: Opportunities and Challenges. Agronomy, 2020. 10(10). 1500. DOI: <https://doi.org/10.3390/agronomy10101500>

і знайшли своє застосування в якості протипухлинних, антимікробних субстанцій, барвників, каталізаторів, лікарських засобів тощо<sup>17</sup>.

Поєднання в одній молекулярній структурі хіноїдного і гетероциклічного фрагментів повинно призвести до одержання нових біологічно активних сполук з високою фізіологічною дією. Можливі два варіанти існування молекул гетероциклічних хінонів: гетероциклічна складова введена в хіноїдну частину окремим фрагментом і гетероциклічна складова конденсована з бензеновим циклом. Спрямований синтез речовин із заданою будовою дозволяє одночасно вирішити декілька проблем. Реалізація такого підходу дає змогу здійснити найкоротшим шляхом синтез бажаної нової сполуки з передбаченими практично корисними властивостями.

У результаті проведених досліджень серед отриманих 7-амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів, виявлено сполуки, які викликають затримку росту та розвитку ембріонів в'юна (*Misgurnus fossilis L.*), що є вагомою підставою для подальших досліджень на протипухлинну активність. Синтезовано ряд нових потенційно біологічно активних модифікованих 6,7-N-1,4-нафтохінонів та їх гетероциклічних похідних, які є потенційними антимікробними речовинами з високою активністю, для яких встановлено залежність «структура-дія».

### **1. Синтез 6,7-N– 1,4-нафтохінонів та дослідження реакційної здатності аміногрупи в 2-, 6– та 7– положеннях**

Сполуки на основі похідних 1,4-нафтохінону зі сторони хіноїдного кільця досліджуються протягом багатьох років і описані у багатьох наукових працях<sup>18 19</sup>. Перспективним став пошук нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук ряду нових 7-нітро та

---

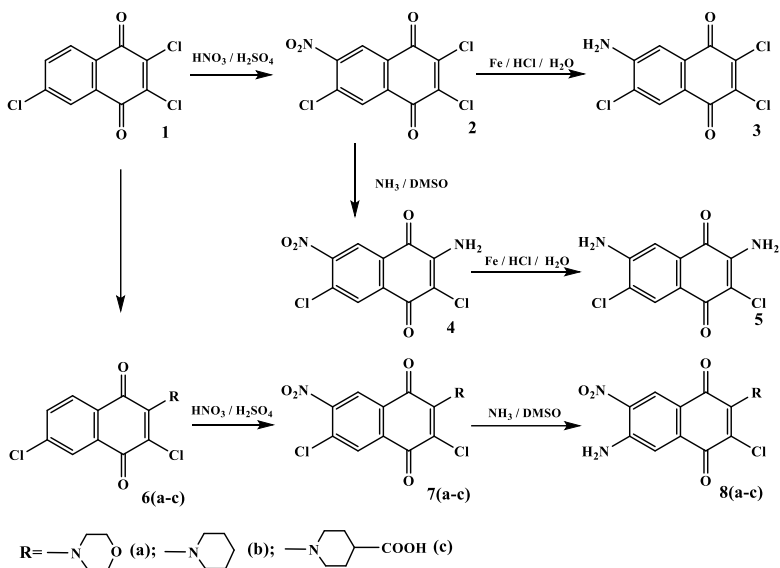
<sup>17</sup> Simplifying Enzymatic Biofuel Cells: Immobilized Naphthoquinone as a Biocathodic Orientational Moiety and Bioanodic Electron Mediator / F. Giroud, R. Milton, B. Tan, et al. ACS Catal., 2015, 5(2). 1240-1244. DOI: <https://doi.org/10.1021/cs501940g>

<sup>18</sup> Synthesis and biological evaluation of novel (L)- $\alpha$ -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents / V. Tandon, D. Yadav, R. Singh, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005. 15(23). 5324-5328. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.08.032

<sup>19</sup> Plumbagin (5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) Suppresses NF- $\kappa$ B Activation and NF- $\kappa$ B-regulated Gene Products Through Modulation of p65 and I $\kappa$ B $\alpha$  Kinase Activation, Leading to Potentiation of Apoptosis Induced by Cytokine and Chemotherapeutic Agents / S. Sandur, H. Ichikawa, G. Sethi, et al. J. Biological Chemistry, 2006. 281(25). 17023–17033. DOI: 10.1074/jbc.M601595200

7-аміновмісних похідних 1,4-нафтохінону, на основі яких проведено ряд реакцій нуклеофільного заміщення та гетероциклізації.

Для отримання 7-нітро-2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону **2** проведено нітрування 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону **1** сумішшю концентрованої  $\text{HNO}_3$  з  $\text{H}_2\text{SO}_4$  у співвідношенні 1:2 (рис.1). Оптимальним методом відновлення нітрогрупи отриманого 7-нітро-2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону є відновлення залізом у водному розчині соляної кислоти з каталітичним вмістом етанолу. Вихід 7-аміно-2,3,6-хлор-1,4-нафтохінону **3** за цією методикою становив 89%.

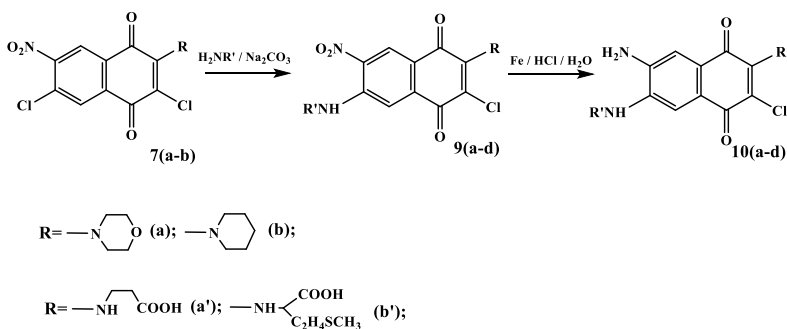


**Рис. 1. Синтез нових 7-нітро та 7-аміновмісних похідних 1,4-нафтохінону**

Синтез 2-аміно-7-нітро-3,6-дихлор-1,4-нафтохінону **5** проводили за методом А. Гофмана<sup>20</sup>. При пропусканні аміаку у розчин 7-нітро-2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону в DMSO при 30-40 °С, отримано 2-аміно-3,6-дихлор-7-нітро-1,4-нафтохінон **4**, при 70-80 °С, отримано 6-аміно-3-хлор-7-нітро-2-N-заміщені-1,4-нафтохінони. Відновлення нітрогрупи 2-аміно-7-нітро-3,6-дихлор-1,4-нафтохінону **4** проводили залізом, описаним вище методом.

<sup>20</sup> Gilchrist T.L. Heterocyclic chemistry. London: Marshfield, Mass.: Pitman, 1985. 372 p.

При взаємодії сполук **7a**, **7b** з відповідними амінокислотами, відбувається заміщення, в основному, за атомом хлору у 6-положенні, так як у 2-N-заміщених структурах **7a**, **7b** відбувається дезактивація атома вуглецю у 3-му положенні. Реакцію проводили методом трансфазного каталізу в присутності краун-естеру для іонів  $\text{Na}^+$  у середовищі 70%-вого етанолу<sup>21</sup>. В якості акцептору  $\text{HCl}$  використовували  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (рис. 2). Нітрогрупу у синтезованих сполуках **9 a-d** відновлювали залізом у присутності еквівалентної кількості  $\text{HCl}$  в етиловому спирті.

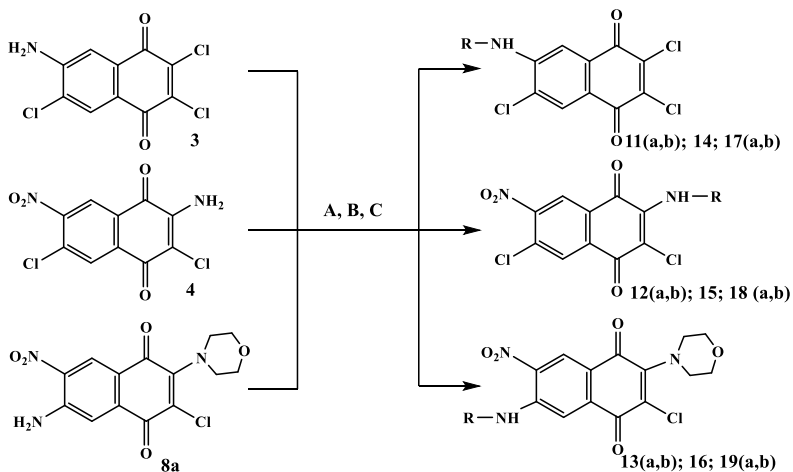


**Рис. 2. Синтез нових 7-нітро та 7-аміновмісних похідних 1,4-нафтохінону**

Для дослідження нуклеофільності аміногрупи у 6-му 7-му положеннях і порівняння з нуклеофільною активністю аміногрупи у 2-му положенні нафтохіноїдного фрагменту 1,4-нафтохінону, проведено реакції алкілювання алкілйодидами, ацилювання ацетатним ангідридом, а також здійснено взаємодію з сульфінілхлоридом та сульфонілхлоридом (рис. 3.)<sup>22</sup>.

<sup>21</sup> Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону / Бучкевич І.Р. та інші. Вісник Національного університету «Львівська політехніка» – Хімія, технологія речовин та їх застосування, 2009, № 644. – С. 111-114. URL: [http://vlp.com.ua/files/25\\_39.pdf](http://vlp.com.ua/files/25_39.pdf)

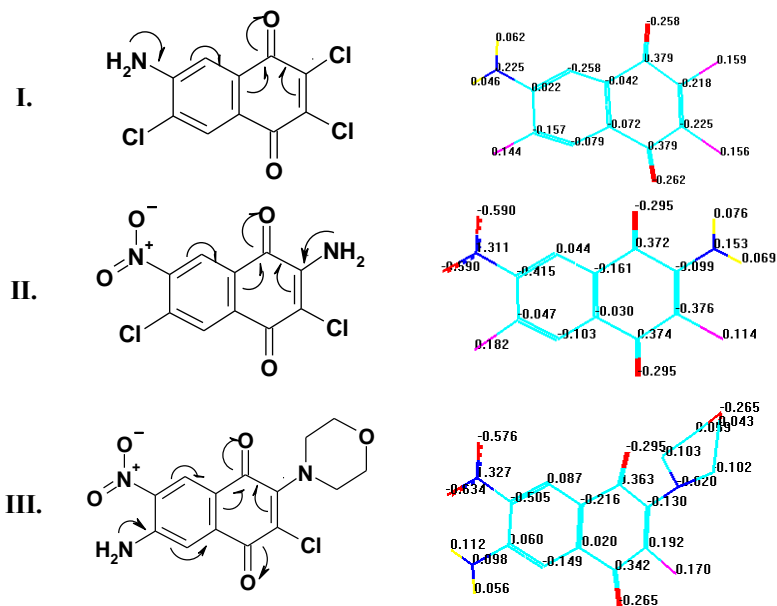
<sup>22</sup> Дослідження реакційної здатності аміногрупи в 2-, 6- та 7- положеннях 1,4-нафтохінону / Бучкевич І. Р., Хом'як С. В., Курка М. С. та інші. Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування, 2018. Vol. 1, № 2. 88–97. DOI: <https://doi.org/10.23939/ctas2018.02.088>



Метод	Реагент	Замісник, R	Кількість молів	№ синтезованих сполук
<b>A</b>	R-I	EtEt-, <i>i</i> -Pr-	1	<b>11(a,b), 12(a,b), 13(a,b)</b>
<b>B</b>	Ac <sub>2</sub> O	R-CO-CH <sub>3</sub>	1	<b>14, 15, 16</b>
<b>C</b>	R-Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{Me}(\grave{a}); \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{Me}(\acute{a})$	1	<b>17(a,b), 18(a,b), 19(a,b)</b>

**Рис. 3. Реакції алкілювання алкілідидами, ацилювання ацетатним ангідридом 2-,6-,7-аміно– похідних 1,4-нафтохінонів**

Так, при алкілюванні сполук **3**, **4**, **8a** за допомогою EtI або *i*-PrI (**A**), в бензені, з додаванням Et<sub>3</sub>N, як акцептора HCl отримані похідні за аміногрупою у 2-, 6-, 7-положенні відповідно **11a,b** – **13a,b**, при цьому вихід сполук **11 a,b** становив 79 і 75 %, **12 a,b** – 65 і 61 %, **13 a,b** – 68 і 71%.



**Рис 4. Квантово-хімічні розрахунки зарядів на атомах вуглецю та азоту 2-,6-,7-а-іно- похідних 1,4-нафтохінонів за програмою HyperChem Professional**

За наявності аміногрупи у молекулі заміщеного 1,4-нафтохінону відбувається зсув електронної густини в сторону нафтохіноїдного циклу з відповідною зміною заряду на атомах вуглецю у певному положенні. Аналізуючи експериментальні дані та результати квантово-хімічних розрахунків зарядів на атомах вуглецю та азоту за програмою HyperChem Professional можна зробити висновок, що реакційна здатність аміногрупи в реакціях алкілювання найвища при 7-му атомі вуглецю (I), дещо нижча активність аміногрупи у 6-му положенні (III) і найнижча у 2-положенні аміногрупи (II) (рис 4).

Ацилювання аміногруп 7-аміно-2,3,6-трихлоро-1,4-нафтохінону **3**, 2-аміно-3,6-дихлоро-7-нітро-1,4-нафтохінону **4**, 2-N-морфоліно-3-хлоро-6-аміно-7-нітро-1,4-нафтохінонів **8a** проводили ацетатним ангідридом<sup>23</sup>, з утворенням відповідних похідних **14-16**. Аміни порівняно легко ацилюються при кімнатній температурі ацетатним ангідридом, який виступає і як ацилюючий агент, і як розчинник, у

<sup>23</sup> Ластухін Ю.О., Воронов С.А. Органічна хімія. Львів.: Центр Європи, 2001. 864 с.

присутності каталітичної кількості  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . У результаті реакції було отримано N-ацильні похідні **14-16** з виходами 69, 84 і 75%, відповідно, підтвердили залежність реакційної активності аміногрупи від положення у нафтохіноїдному циклі.

Синтез сульфініламідів та сульфоніламідів проведено в середовищі бензолу, з додаванням  $\text{Et}_3\text{N}$  як акцептора  $\text{HCl}$ . Виділяли сполуки **17 a, b**, з виходами 58 і 60%, **18 a, b** – 71 і 67%, **19 a, b** – 66 і 64%, чим підтверджено залежність нуклеофільності аміногрупи від положення в нафтохіноїдному циклі.

При взаємодії діамінопохідних в аналогічних умовах з 2-ма молями відповідного реагенту отримано відповідні дизаміщені похідні **22 a, b** – **27 a, b**.

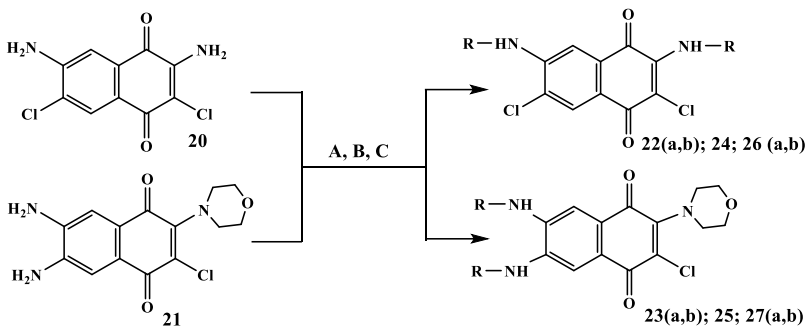
Алкилуванням діамінопохідних 1,4-нафтохінону **20, 21** одержано 2,7-діалкілопохідні **22 a, b** з виходом 43 і 45 %, що вказує на нишу реакційну здатність аміногруп ніж у 6,7-заміщених похідних **23 a, b**, вихід яких 51 і 62 % відповідно.

Ацилюванням діамінів 2,7-діаміно 2,6-дихлоро-1,4-нафтохінону **20** та 6,7-діаміно-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінону **21** одержано діацильовані продукти **24** та **25** з виходами 55 і 59 %.

При взаємодії 2,7-діаміну **20** та 6,7-діаміну **21** з 2-ма молями сульфініламіду чи сульфоніламіду заміщення спочатку проходить по аміногрупі, яка знаходиться у 2-му положенні. Для отримання дизаміщених похідних 2,7-діаміно– **26 a, b** та 6,7-діаміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **27 a, b** проведено реакцію в більш жорстких умовах: як розчинник використано  $\text{DMSO}$ , при 85-90°C. Таким чином отримано сульфініл та сульфоніл похідні 2,7-діаміно– **26 a, b** та 6,7-діаміно-3-хлоро-1,4-нафтохінонів **27 a, b** з виходами від 51 до 58 % (рис. 5).

Досліджено, що з більшими виходами при однакових умовах реакції утворюються похідні за аміногрупою у 6-му та 7-му положенні нафтохінону, так як заряди на атомах вуглецю у 6– та 7-му положенні практично рівнозначні. Аміногрупа у 2-му положенні нафтохінону реагує набагато важче, що пояснюється її слабкою нуклеофільністю та різницею зарядів на атомах вуглецю у 2-му та 7-му положеннях нафтохіноїдного циклу (за рахунок зсуву електронної густини в сторону хіноїдного циклу) (рис. 6).





Метод	Реагент	Замісник	Кількість молів	№ синтезованих сполук
A	R-I	Et-, <i>i</i> -Pr-	2	22 (a,b), 23 (a,b)
B	Ac <sub>2</sub> O	R-CO-CH <sub>3</sub>	2	24, 25
C	R-Cl	R-S(=O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me(à); R-S(=O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me(á)	2	26 (a,b), 27 (a,b),

Рис. 5. Реакції нуклеофільного заміщення діамінопохідних 1,4-нафтохінонів

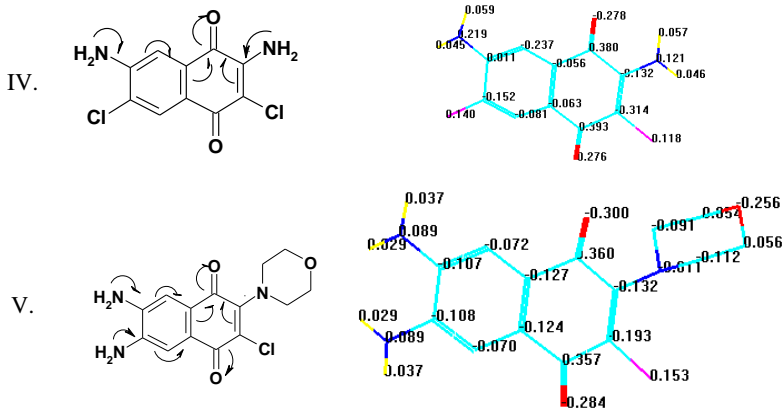
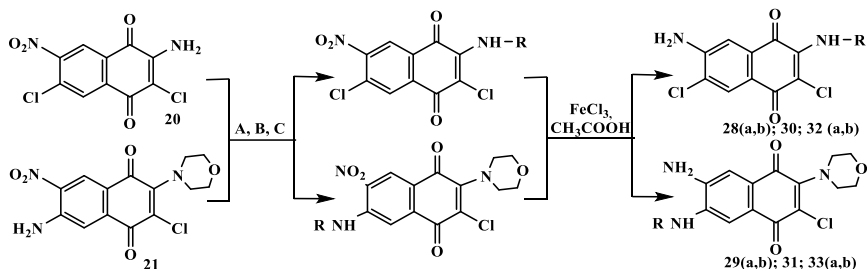


Рис. 6. Квантово-хімічні розрахунки зарядів на атомах вуглецю та азоту діамінопохідних 1,4-нафтохінонів за програмою HyperChem Professional

При заміщенні лише однієї аміногрупи використано нітроамінопохідні 3-хлоро-1,4-нафтохінону **20** і **21** (рис. 7). Нітрогрупу синтезованих амінопохідних відновлювали заліза хлоридом (III),

у водному розчині соляної кислоти, як розчинник для нітро-*R*-амінопохідних 1,4-нафтохінону використовували етанол.

Встановлено, що з більшими виходами при однакових умовах реакції утворюються похідні за аміногрупою у 6-му положенні нафтохінону (65 – 74 %), що ще раз підтверджує раніше отримані результати.



Метод	Реагент	Замісник	Кількість молів	№ синтезованих сполук
<b>A</b>	R-I	Et-, <i>i</i> -Pr-	1	28(a,b), 29 (a, b)
<b>B</b>	Ac <sub>2</sub> O	R-CO-CH <sub>3</sub>	1	30, 31
<b>C</b>	R-Cl	R = $\text{SO}_2$ -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me(à); $\text{SO}_2$ -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me(á)	1	32(a,b), 33(a,b)

**Рис. 7.** Нуклеофільне заміщення лише однієї аміногрупи нітроамінопохідних 3-хлоро-1,4-нафтохінону

Результати <sup>1</sup>H ЯМР– та ІЧ-спектроскопії підтверджують будову синтезованих сполук.

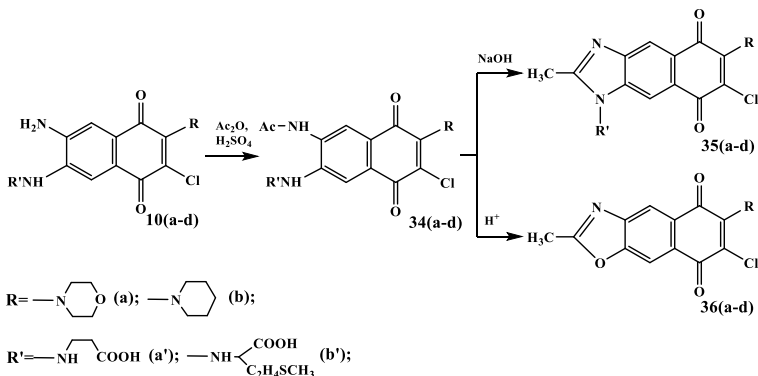
В результаті проведених досліджень встановлено, що при однакових умовах реакції положення аміногрупи досить вагово впливає на вихід кінцевого продукту. За наявності аміногрупи у молекулі заміщеного 1,4-нафтохінону відбувається зсув електронної густини в бік нафтохіноїдного циклу з відповідною зміною заряду на атомах вуглецю у певному положенні. 7-Амінозаміщені похідні 1,4-нафтохінону дають виходи більше 75%, 6-амінозаміщені – 60-70%, а 2-амінозаміщені сполуки – 40-50%. Встановлено, що за рахунок зсуву електронної густини в сторону хіноїдного циклу, аміногрупа в 2-му положенні 1,4-нафтохінону проявляє дуже слабкі нуклеофільні властивості.

## 2. Синтез конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів заміщеного 1,4-нафтохінону

На основі похідних 6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону проведено синтез імідазольних систем, як конденсованих з нафтохіноїдним

циклом, так і похідних в яких гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом з метою розширити спектр біологічно активних сполук та посилити їх дію за рахунок поєднання в молекулі імідазольного та нафтохіноїдного фрагменту. Було отримано ряд 6[(5-аміно-2,3-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-заміщених-4-іл-7-нітронафтохінонів, 2,7-дихлоро-6-(2,5-диметил-1*H*-пірол-1-іл)-3-*R*-4-іл-нітронафтохінонів та хіноксалінтіонові похідні заміщеного 1,4-нафтохінону.

З метою створення нових імідазольних систем 1,4-нафтохінону використано 2-*R*-заміщені-3-хлоро-7-ациламіно-1,4-нафтохінони **10 a-d**. У реакціях гетероциклізації амінопохідних 1,4-нафтохінону у лужному середовищі, у м'яких умовах утворюються імідазольні похідні **35 a-d**, а у кислому середовищі при нагріванні відбувається відщеплення амінного замісника у 6-му положенні з утворенням оксазольного циклу **36 a-d** (рис. 8).

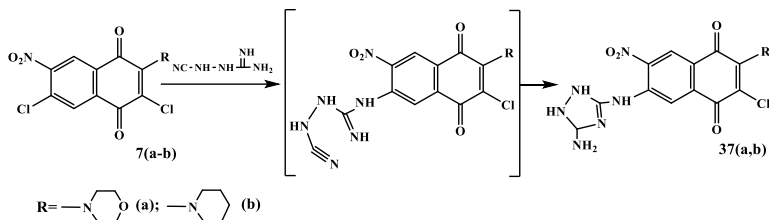


**Рис. 8. Синтез нових імідазольних та оксазольних систем 1,4-нафтохінону**

При взаємодії 2,6-*R*-заміщених-3-хлоро-7-аміно-1,4-нафтохінонів **10 a-d** в середовищі оцтового ангідриду, з каталітичним вмістом

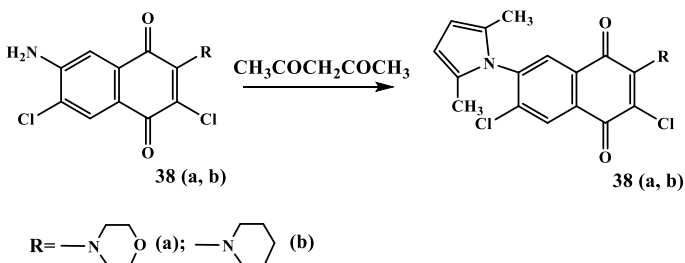
концентрованої  $H_2SO_4$  та нагріванні при 50-60°C впродовж 5-7 год. було отримано оксазоли типу **36 a-d**<sup>24,25</sup>.

Взаємодією 2-N-заміщених-3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінонів **7a**, **7b** з диціандіамідом було отримано 6[(5-аміно-2,3-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-3-хлоро-2-заміщені-4-іл-7-нітронафтохінони **37a**, **37b**. Формування триазольного циклу сполук **37a**, **37b** відбувається через проміжний 2-ціаногідрозин-1-карбоксімідамід (рис. 9).



**Рис. 9.** Синтез нових триазольних систем 1,4-нафтохінону

Синтез 2,7-дихлоро-6-(2,5-диметил-1*H*-пірол-1-іл)-3-*R*-4-іл-нітро-нафтохінонів **39a**, **39b** проведено взаємодією 2-заміщених-3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінонів **38a**, **38b** з гептан-2,6-діоном в суміші толуену з етилацетатом, в присутності *n*-толуенсульфокислоти (рис. 10):

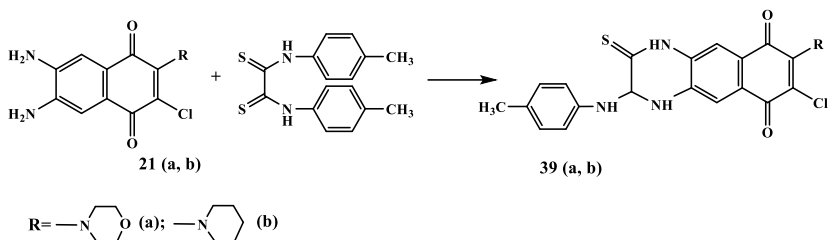


**Рис. 10.** Синтез 2-заміщених-3,6-дихлоро-7-аміно-1,4-нафтохінонів

<sup>24</sup> Synthesis of new 6,7(N,O)-heterocyclic 1,4- naphthoquinones / Buchkevych I., Kurka M., Krvavych A. et al. Biointerface Research in Applied Chemistry, 2021. Vol. 11, №.6. 13903–13910. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1390313910>

<sup>25</sup> D. D. Sanz Sharley; J. M. J. Williams. Acetic acid as a catalyst for the N-acylation of amines using esters as the acyl source. *Chem. Commun.*, 2017. 53. 2020-2023. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6cc09023k>

Взаємодією діамінів **21a**, **21b** з N,N'-біс(4-метилфеніл)дитіооксамідом в DMSO при 70-80°C з високими виходами (70-80%) отримано хіноксалінтіонові похідні заміщеного 1,4-нафтохінону **39a**, **39b** (рис. 11):



**Рис. 11. Синтез хіноксалінтіонових похідних заміщеного 1,4-нафтохінону**

Результати елементного аналізу, ПМР– та ІЧ-спектроскопії підтверджують будову синтезованих сполук.

### 3. Перспективи використання функціоналізованих 6,7-N–1,4-нафтохінонів та їх гетероциклічних похідних

Для синтезованих речовин було проведено віртуальний біологічний скринінг за допомогою програми PASS Online<sup>26</sup>. Аналіз отриманих даних PASS Online показав, що для більшості синтезованих сполук прогнозується висока антибактеріальна, противірусна, фунгіцидна, протидіабетична, противиразкова, протиракова, протиасматична, антипаркінсональна, імуностимуляторна, нейропротекторна, гепатопротекторна, протиартритна активність. Крім того для сполук з сульфінільною та сульфонільною групами властива висока протиневротична дія (Pa=0,989 – 0,996).

Отримані результати свідчать, що експериментальні дослідження біологічної активності 2,6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів є доцільним у пошуку нових препаратів з високою фармакологічною дією з одного боку та низькою токсичністю з іншого.

**Дослідження змін морфології зародків в'юна впродовж ембріогенезу, за умов впливу амінокислотних похідних 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону.**

<sup>26</sup> PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) URL: <http://www.way2drug.com/PASS Online/>

У ряді синтезованих амінокислотних 6,7-N-1,4-нафтохінонів виявлено сполуки, які викликають затримку росту та розвитку ембріонів в'юна *Misgurnus fossilis* L., що є вагомою підставою для подальших досліджень на протипухлинну активність.

Для експерименту використовували яйцеклітини і зародки прісноводної кісткової риби в'юна *Misgurnus fossilis* L., які отримували і запліднювали за методикою Нейфаха<sup>27</sup>. Стадії розвитку контролювали візуально, методом світлової мікроскопії, за допомогою мікроскопа МБС-9.

Інкубація зародків в'юна в середовищах, з додаванням 2-морфоліно-3-хлор-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10a** та 2-піперідино-3-хлор-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10b** в концентрації  $1 \cdot 10^{-3}$  мкг/мл, в обох випадках призводила до затримки розвитку на 3,5 години, у порівнянні з контролем, та загибелі зародків через добу. У перші години розвитку спостерігалась деформація перших зародкових клітин (2 бластомери), що призводило до відсутності утворення бластомерів наступних стадій.

Через добу після запліднення (25 година розвитку) за наявності в середовищі 2-морфоліно-3-хлор-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10a** при тій самій концентрації спостерігали руйнування плазматичної мембрани зародків та вихід жовтка у перивітеліновий простір (рис. 12).



**Рис. 12. Руйнування плазматичної мембрани зародків та вихід жовтка у перивітеліновий простір**

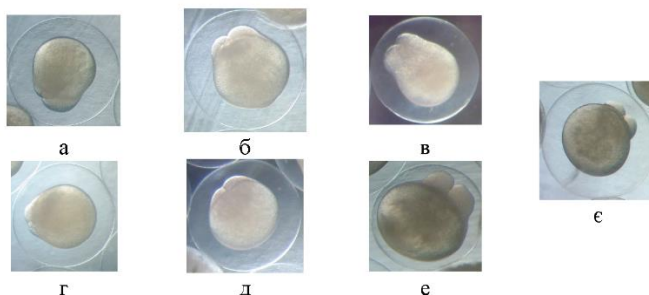
Ймовірно, це можна пояснити тим, що амінокислотний фрагмент молекул досліджуваних речовин легко проникає через перивітелінову оболонку та плазматичну мембрану зародків, що супроводжується руйнуванням останньої і призводить до загибелі зародка.

Оскільки застосування розчину 2-морфоліно-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10a** та 2-піперідино-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-

---

<sup>27</sup> Гойда О.А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. К.: Наук. Думка, 1993. 224 с.

1,4-нафтохінону **10b** у концентрації  $1 \cdot 10^{-3}$  мкг/мл привело до летальних наслідків упродовж першої доби розвитку, тому для подальших морфологічних досліджень вибрали менші концентрації досліджуваних речовин –  $4 \cdot 10^{-5}$  мкг/мл,  $1 \cdot 10^{-7}$  мкг/мл і  $1 \cdot 10^{-9}$  мкг/мл. У зародків, які розвивалися у обох досліджуваних розчинах з концентраціями  $1 \cdot 10^{-5}$  мкг/мл,  $1 \cdot 10^{-7}$  мкг/мл,  $1 \cdot 10^{-9}$  мкг/мл, спостерігалось відділення жовткової оболонки від поверхні бластомера, утворення перивітелінового простору і формування цитоплазматичного горбика, як це спостерігали у контрольних дослідах (рис. 13). Перший поділ відбувався через 90 хв (2 бластомери) і кожний наступний – через  $30 \pm 2$  хв, і відповідав визначеним стадіям за таблицями нормального розвитку Астаурова<sup>28</sup>.

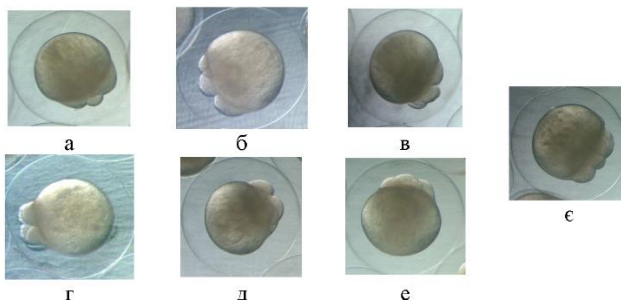


**Рис. 13. Стадія I розвитку зародків в'юна (90 хв після запліднення) за умов впливу 2-морфоліно-3-хлоро-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10a** в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (а),  $1 \cdot 10^{-7}$ (б),  $1 \cdot 10^{-9}$ (в) і 2-піперідино-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10b** в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (г),  $1 \cdot 10^{-7}$ (д),  $1 \cdot 10^{-9}$ (е) та контролю (є)**

У зародків, що розвивались у досліджуваних розчинах чітко спостерігалась залежність відносно концентрації досліджуваної речовини та ступенем затримки розвитку на наступних стадіях утворення бластомерів (рис. 14).

У результаті, було досліджено, що присутність у середовищі сполуки **10a** в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  мкг/мл. протягом кількох наступних поділів призводить до значної деформації зародкових клітин та часткового руйнування жовтка, що унеможливує подальший розвиток при таких концентраціях.

<sup>28</sup> Сіренко А.Г. Біологія розвитку. Івано-Франківськ, 2018. 304 с. URL: <http://194.44.152.155/elib/local/3566.pdf>



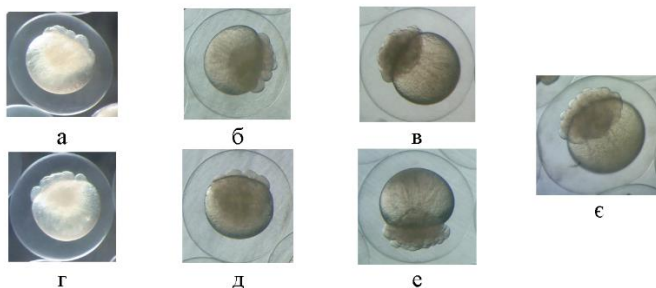
**Рис. 14.** Стадія III та IV розвитку зародків в'юна (2,5-3 год. після запліднення) за умов впливу 2-морфоліно-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10a** в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (а),  $1 \cdot 10^{-7}$ (б),  $1 \cdot 10^{-9}$ (в) і 2-піперідино-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **10b** в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (з),  $1 \cdot 10^{-7}$ (д),  $2 \cdot 10^{-9}$ (е) та контролю (е)

Менше впливає на затримку росту зародків в'юнів присутність в середовищі нафтохінону **10a** у концентрації  $1 \cdot 10^{-7}$  мкг/мл. За присутності в середовищі нафтохінону **10a** у концентрації  $1 \cdot 10^{-9}$  мкг/мл на наступних стадіях утворення бластомерів спостерігалось незначна затримка розвитку відповідно часовим нормам. Аналогічна ситуація, але більш яскраво виражена, спостерігається за присутності нафтохінону **10b** у досліджуваному середовищі. Додавання до середовища інкубації нафтохінону **10b** у тих самих концентраціях вело до затримки поділу бластомерів – приблизно на годину – замість 16 бластомерів виявлено 4 бластомери.

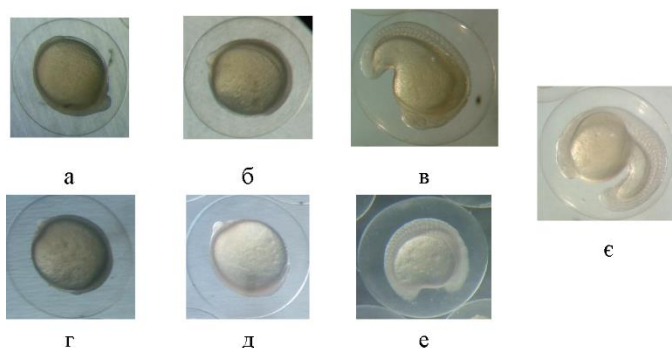
Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що наявність піперідинової групи у нафтохіноні **10b** викликає більшу ембріотоксичність, ніж морфолінова група у нафтохіноні **10a**. Утворення аномальних клітин виявлено за умов впливу амінокислотного фрагменту нафтохінону **10b**, так як тільки у незначній кількості зародків (менше 5%) виявлено нормальне формування зародкових клітин (рис. 15).

Подальше інкубування зародків за присутності досліджуваних речовин спричинювало їх загибель на стадії формування сомітів тулуба – через 27-48 годин після запліднення.





**Рис. 15.** Перша доба розвитку зародків в'юна за умов впливу 2-морфоліно-3-хлоро-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону *10a* в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (а),  $1 \cdot 10^{-7}$ (б),  $1 \cdot 10^{-9}$ (в) і 2-піперідино-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону *10b* в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (г),  $1 \cdot 10^{-7}$ (д),  $2 \text{ г} \cdot 10^{-9}$ (е) та контролю (е)



**Рис. 16.** Друга доба розвитку зародків в'юна за умов впливу 2-морфоліно-3-хлоро-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону *10a* в концентр 2-піперідино-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону *10b* в концентрації:  $1 \cdot 10^{-5}$ (а),  $1 \cdot 10^{-7}$ (д),  $1 \cdot 10^{-9}$ (е) та контролю (е)

Тільки у незначної кількості зародків, які вижили, спостерігався нормальний розвиток – відбувалася закладка центральної нервової системи, завершився процес обростання жовтка бластодермою, зародки були витягнуті у довжину, передній кінець якого розширений, а задній дещо піднятий над жовтковою пробкою (рис. 16). Зародки, які пройшли ці етапи розвитку виявлено за умов впливу усіх досліджуваних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, але очевидна затримка їх розвитку у порівнянні з контролем навіть у низьких концентраціях (рис. 16, в, е).

Серед отриманих 7-амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів, виявлено сполуки, які викликають затримку росту та розвитку ембріонів в'юна (*Misgurnus fossilis* L.), що є вагомою підставою для подальших досліджень на протипухлинну активність. У зародків, що розвивались у досліджуваних розчинах чітко спостерігалась залежність відносно концентрації досліджуваної речовини та ступенем затримки розвитку на наступних стадіях утворення бластомерів, окрім цього наявність піперидинового фрагменту викликає більшу ембріотоксичність, ніж морфолінове угрупування.

### **Антимікробна та протигрибкова активність нових похідних 1,4-нафтохінону**

Антимікробну та протигрибкову активність нових похідних 1,4-нафтохінону вивчали методом лунок<sup>29</sup>, використовуючи наступні штами мікроорганізмів: грампозитивні (*Staphylococcus aureus*), грамнегативні (*Escherichia coli*) бактерії та дріжджові гриби (*Candida tenuis*). Бактеріальну суспензію в кількості 0,1 мл рівномірно розподіляли по поверхні м'ясо-пептонного агару в чашках Петрі<sup>30</sup>. Чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 20-30 хв, після чого робили лунки, у які вносили розчин досліджуваної речовини відповідної концентрації (20 мкл робочого розчину на лунку). Чашки витримували при температурі 10-15°C для дифузії речовини в середовище, а потім поміщали в термостат при 37°C. Як контроль використовували стандарти 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (ДХНХ) та оксацилін. Через 18-20 год проводили вимірювання зон пригнічення росту навколо лунок. Фунгістатичну дію досліджуваних препаратів спостерігали у концентраціях 0,01% протягом перших 48 год. Після 6 діб інкубації розвиток тест-мікрофлори спостерігався у всіх випадках.

Антибактеріальну та протигрибкову активності оцінювали величиною діаметра зон затримки росту мікроорганізмів.

У результаті проведеного скринінгу було встановлено, що частина сполук проявила помірно виражену антибактеріальну активність. Проте були відзначені речовини з яскраво вираженою активністю, про що свідчать дані (табл. 1).

---

<sup>29</sup> Synthesis, antibacterial and antifungal activities of new pyrimidinone derivatives / Oussama Cherif et al. Heterocyclic Communications, 2015. 21(4). 191-194. DOI: <https://doi.org/10.1515/hc-2015-0066>

<sup>30</sup> Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів. Вінниця: Нова Книга, 2011. 952 с.

Таблиця 1

**Антимікробна та протигрибкова активність  
нових похідних 1,4-нафтохінону**

№ сполуки	Пригнічення зон росту культур, мм		
	<i>E. coli</i>	<i>St. Aureus</i>	<i>C. tenuis</i>
ДХНХ	15	18	21-23
оксацилін	0	24	-
35a	0	16-18	14-16
35b	0	18-20	18-19
35c	0	16-17	15-17
35d	0	18-20	18-19
36a	24-27	25-26	26-27
36b	15-16	17-22	25-28
36c	14-17	22-24	27-30
36 d	15-17	23-25	27-29
37a	13-15	15-16	25-26
37b	13-14	16-17	26-27
38a	20-23	28-29	22-24
38b	20-22	25-27	24-25
39a	23-25	25-26	28-29
39b	22-24	28-30	28-30

*St.aureus* є високочутливим до досліджуваних концентрацій імідазольних систем 1,4-нафтохінону **35 a-d**, порівняно з оксациліном та ДХНХ, які в свою чергу проявляють вибірково дію на грам-позитивні бактерії. Відсутність зон затримки росту бактерій *E.coli* свідчать про те, що досліджувані речовини у даних концентраціях не проявляють антимікробної дії стосовно грам-негативних бактерій. *E.coli* виявилася чутливою до оксазольних систем 1,4-нафтохінону **36 a-d**, в той час як оксацилін не володіє антимікробною активністю по відношенню до цього штаму.

*St.aureus* є високочутливим до досліджуваних концентрації сполук **37 a, 37b, 38 a-в** та 39 a-в), порівняно з оксациліном та ДХНХ, які в свою чергу проявляють вибірково дію на грам-позитивні бактерії. Більшість досліджених сполук за антимікробною дією на грам-позитивні мікроорганізми проявили вищу активність ніж ДХНХ та оксацилін. *E. coli* виявилася чутливою до сполук **37 a, 37b, 38a, 38b, 39a, 39b**, в той час як оксацилін не володіє антимікробною активністю по відношенню до цього штаму. Сполуки **38a, 38b** та **39a, 39b**, мають вищі показники, ніж ДХНХ по дії на грам-негативні бактерії.

Виходячи з даних табл. 1 можна вивести наступну залежність між будовою та антимікробною дією досліджених сполук:

– введення в молекулу 1,4-нафтохінону додаткового аміотриазольного замісника у положенні 6 зменшує дію як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії;

– наявність пірольного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону підвищує активність проти грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів;

– наявність тіооксоамідного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону суттєво підвищує активність проти грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Отже, проведені дослідження дозволили виявити ряд похідних зі значною активністю по відношенню до штамів *S. Aureus*, *E. Coli* та *C tenuis*. Це може бути експериментальним обґрунтуванням для подальшого пошуку хіміотерапевтичних засобів у даних рядах сполук.

## ВИСНОВКИ

Згідно представлених результатів щодо синтезу, хімічних властивостей, експериментальних і прогнозованих біологічних властивостей, нові 7-нітро та 7-аміновмісні похідні 1,4-нафтохінону є перспективними для пошуку нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук.

Представлено дослідження нуклеофільності аміногрупи у 2-положенні 1,4-нафтохіноїдного фрагменту у порівнянні з нуклеофільними властивостями аміногруп у 6- та 7- положенні в реакціях алкілювання, ацилювання, а також при взаємодії з сульфінілхлоридами та сульфонілхлоридами. Встановлено, що за наявності аміногрупи у молекулі заміщеного 1,4-нафтохінону відбувається зсув електронної густини в сторону нафтохіноїдного циклу з відповідною зміною заряду на атомах вуглецю у певному положенні. Таким чином реакційна здатність аміногрупи в реакції алкілювання найвища у 7-му атомі вуглецю, дещо нижча активність аміногрупи у 6-му положенні і найнижча у 2-положенні 1,4-нафтохінону.

У результаті проведених досліджень було синтезовано ряд нових 5-ти, 6-ти та 7-членних нітрогеновмісних гетероциклів заміщеного 1,4-нафтохінону, як конденсованих з нафтохіноїдним циклом, так і похідних в яких гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом.

Серед отриманих 7-амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів, виявлено сполуки, які викликають затримку росту та розвитку ембріонів в'юна (*Misgurnus fossilis L.*), що є вагомою підставою для подальших досліджень на протипухлинну активність.

Проведені дослідження антимікробної та фунгіцидної активності дозволили виявити ряд замісників для похідних 1,4-нафтохінону, які певним чином впливають на активність відповідних сполук по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Candida*

*tenuis*. Це служить підґрунтям для подальшого пошуку антибактеріальних та протигрибкових хіміотерапевтичних засобів у рядах синтезованих сполук.

## АНОТАЦІЯ

Широкий спектр фармакологічної дії нітрогеновмісних сполук пов'язаний з їх впливом на основні процеси, що протікають в живих організмах, що служить основою для пошуку нових біологічно активних сполук серед їх похідних. Шляхом модифікації структури нітрогеновмісних сполук вдається отримати препарати з максимальною вибірковою дією на організм при незначних побічних ефектах.

В даній роботі описано метод введення  $\text{NH}_2$ -групи в 2,6- та 7- положення 1,4-нафтохінону. Представлено дослідження нуклеофільності аміногрупи у 2-положенні 1,4-нафтохіноїдного фрагменту у порівнянні з нуклеофільними властивостями аміногруп у 6- та 7- положенні. Це дало можливість проведення синтезу різноманітних гетероциклів зі сторони бензенового циклу 1,4-нафтохінону. Використання 6-амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону дало можливість провести конденсацію гетероциклічної складової поруч з бензеновим циклом: у м'яких умовах, у лужному середовищі утворюються імідазольні похідні, а у кислому середовищі при нагріванні відбувається відщеплення амінного замісника у 6-му положенні з утворенням оксазольного циклу.

Проведено синтез імідазольних систем на основі похідних 6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону, як конденсованих з нафтохіноїдним циклом, так і похідних в яких гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом з метою розширити спектр біологічно активних сполук та посилити їх дію за рахунок поєднання в молекулі імідазольного та нафтохіноїдного фрагменту.

Проведені дослідження антимікробної та фунгіцидної активності дозволили вивести наступну залежність: введення в молекулу 1,4-нафтохінону додаткового амінотриазольного замісника у положенні 6 зменшує дію як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії; наявність пірольного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону підвищує активність проти грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів та дріжджових грибів; наявність тіооксоамідного циклу у положенні 7 1,4-нафтохінону суттєво підвищує активність проти грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів та дріжджових грибів. Це є підґрунтям для подальшого пошуку антибактеріальних та протигрибкових хіміотерапевтичних засобів у рядах синтезованих сполук.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Design, synthesis and anticancer activity of naphthoquinone derivatives / Xiao-bao Shen et al. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal

Chemistry, 2020. Vol. 35 (1). 773-785. DOI: <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1740693>

2. Synthesis and biological evaluation of novel (L)- $\alpha$ -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents / Vishnu K. Tandon et al. *Bioorganic and medicinal chemistry letters* (Print), 2005. Vol. 15, № 23. P. 5324-5328. URL: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=17215242>

3. 1,4-Naphthoquinone Analogues: Potent Antibacterial Agents and Mode of Action Evaluation / Palanisamy Ravichandiran et al. *Molecules*, 2019. 24(7). 1437. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24071437>

4. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Potential Antibacterial Agents / Palanisamy Ravichandiran et al. *Chemistry-Open*, 2019. 8(5). 589-600. DOI: <https://doi.org/10.1002/open.201900077>

5. Kevin W. Wellington, Nomgqibelo B. P. Nyoka, Lyndy J. McGaw. Investigation of the antibacterial and antifungal activity of thiolated naphthoquinones. / *Drug Development Research*, 2019. 80(3). 386-394. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21512>

6. Naphthoquinone-derivative as a synthetic compound to overcome the antibiotic resistance of methicillin-resistant *S. aureus* / Ronghui Song et al. *Communications Biology*, 2020. 3, № 529. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01261-0>

7. Antitumoral, antileishmanial and antimalarial activity of pentacyclic 1,4-naphthoquinone derivatives / Alcides J. M. da Silva et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2009. 20(1). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000100026>

8. The Antimalarial Activities of Methylene Blue and the 1,4-Naphthoquinone 3-[4-(Trifluoromethyl)Benzyl]-Menadione Are Not Due to Inhibition of the Mitochondrial Electron Transport Chain / Katharina Ehrhardt et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013. 57(5). 2114–2120. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02248-12>

9. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety / Khrystyna Bolibruket et al. *Scientia Pharmaceutica*, 2015. 83(2). 221-231. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1411-14>

10. Synthesis Antitumor Activity and Docking of 2,3-(Substituted)-1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing Nitrogen, Oxygen and Sulfur / Maicon Delarmelina et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2015. 26(9). DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150157>

11. Antitrypanosomal Activities and Cytotoxicity of Some Novel Imido-substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives / Mozna H. Khraiweh et al. *Archives Pharmacal Research*, 2012. 35(1). 27–33. DOI : 10.1007/s12272-012-0103-1

12. Synthesis and Anticancer Evaluation of 1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing a Phenylaminosulfanyl Moiety / Palanisamy

Ravichandiran et al. *Chem Med Chem*, 2019. 14(5). 532-544. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800749>

13. 2,3-Disubstituted-1,4-naphthoquinones containing an arylamine with trifluoromethyl group: synthesis, biological evaluation, and computational study / Hatice Yıldırım et al. *RSC Advance*, 2017. 7. 25753-25764. DOI:10.1039/C7RA00868F

14. The Antifungal Activity of Naphthoquinones: An Integrative Review / Debora et al. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2018. 90(1 suppl 2).1187-1214. DOI:10.1590/0001-3765201820170815

15. Enhancement of Antifungal Activity of Juglone (5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone) Using a Poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Nanoparticle System / Tulin Arasoglu et al. *J. Agric. Food Chem.*, 2016. 64(38). 7087-7094. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03309>

16. A. K. M. Mominul Islam and Joshua R. Widhalm. Agricultural Uses of Juglone: Opportunities and Challenges. *Agronomy*, 2020. 10(10). 1500. DOI: <https://doi.org/10.3390/agronomy10101500>

17. Simplifying Enzymatic Biofuel Cells: Immobilized Naphthoquinone as a Biocathodic Orientational Moiety and Bioanodic Electron Mediator / F. Giroud, R. Milton, B. Tan, et al. *ACS Catal.*, 2015, 5(2). 1240-1244. DOI: <https://doi.org/10.1021/cs501940g>

18. Synthesis and biological evaluation of novel (L)- $\alpha$ -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents / V. Tandon, D. Yadav, R. Singh, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005. 15(23). 5324-5328. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.08.032

19. Plumbagin (5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) Suppresses NF- $\kappa$ B Activation and NF- $\kappa$ B-regulated Gene Products Through Modulation of p65 and I $\kappa$ B $\alpha$  Kinase Activation, Leading to Potentiation of Apoptosis Induced by Cytokine and Chemotherapeutic Agents / S. Sandur, H. Ichikawa, G. Sethi, et al. *J. Biological Chemistry*, 2006. 281(25). 17023–17033. DOI: 10.1074/jbc.M601595200

20. Gilchrist T.L. *Heterocyclic chemistry*. London: Marshfield, Mass.: Pitman, 1985. 372 p

21. Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону / Бучкевич І.Р. та інші. Вісник Національного університету «Львівська політехніка» – Хімія, технологія речовин та їх застосування, 2009, № 644. – с 111-114. URL: [http://vlp.com.ua/files/25\\_39.pdf](http://vlp.com.ua/files/25_39.pdf)

22. Дослідження реакційної здатності аміногрупи в 2-, 6- та 7-положеннях 1,4-нафтохінону / Бучкевич І. Р., Хом'як С. В., Курка М. С. та інші. *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування*, 2018. Vol. 1, № 2. 88–97. DOI: <https://doi.org/10.23939/ctas2018.02.088>

23. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. *Органічна хімія*. Львів.: Центр Європи, 2001. 864 с.

24. Synthesis of new 6,7(N,O)-heterocyclic 1,4- naphthoquinones / Buchkevych I., Kurka M., Krvavych A. et al. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2021. Vol. 11, №.6. 13903–13910. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1390313910>

25. D. D. Sanz Sharley; J. M. J. Williams. Acetic acid as a catalyst for the N-acylation of amines using esters as the acyl source. *Chem. Commun.*, 2017. 53. 2020-2023. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6cc09023k>

26. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) URL: <http://www.way2drug.com/PASS Online/>

27. Гойда О.А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. К.: Наук. Думка, 1993. 224 с.

28. Сіренко А.Г. Біологія розвитку. Івано-Франківськ, 2018. 304 с. URL: <http://194.44.152.155/elib/local/3566.pdf>

29. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of new pyrimidinone derivatives / Oussama Cherif et al. *Heterocyclic Communications*, 2015. 21(4). 191-194. DOI: <https://doi.org/10.1515/hc-2015-0066>

30. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів. Вінниця: Нова Книга, 2011. 952 с.

#### **Information about authors:**

**Buchkevych Iryna Romanivna,**

Candidate of Chemical Sciences,

Associate Professor at the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

Lviv Polytechnic National University

12, S. Bandery Str., Lviv, 79000, Ukraine

**Kurka Mariia Severynivna,**

Candidate of Chemical Sciences,

Associate Professor at the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

Lviv Polytechnic National University

12, S. Bandery Str. Lviv, 79000, Ukraine